

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1932-1933. — N° 135

Contribution à l'étude
des
Ictères toxi-infectieux
non syphilitiques
dans le premier âge

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Mercredi 8 Février 1933

PAR

Antoine-Charles-René-Henri DIGNAC

EXTERNE DES HÔPITAUX

Né à CHAMBOULIVE (Corrèze), le 22 novembre 1908.

Examineurs de la Thèse	{	MM. DUPÉRIÉ, professeur.....	Président.
		BONNIN, professeur.....	Juges.
		JOULIA, agrégé.....	
		DELMAS-MARSALET, agrégé.	

BORDEAUX
IMPRIMERIE-LIBRAIRIE DE L'UNIVERSITÉ
Y. CADORET, DELMAS, SUCCESEUR
6, Place Saint-Christoly

1933



Digitized by the Internet Archive
in 2026

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1932-1933. — N° 135

Contribution à l'étude
des
Ictères toxi-infectieux
non syphilitiques
dans le premier âge

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Mercredi 8 Février 1933

PAR

Antoine-Charles-René-Henri DIGNAC

EXTERNE DES HÔPITAUX

Né à CHAMBOULIVE (Corrèze), le 22 novembre 1908.

Examineurs de la Thèse	{	MM. DUPÉRIÉ, professeur	Président.
		BONNIN, professeur	Juges.
		JOULIA, agrégé	
		DELMAS-MARSALET, agrégé.	

BORDEAUX
IMPRIMERIE-LIBRAIRIE DE L'UNIVERSITÉ
Y. CADORET, DELMAS, SUCESSEUR
6, Place Saint-Christoly

1933

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

M. SIGALAS. Doyen.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. POUSSEON, MOURE, W. DUBREUILH, RIVIÈRE, BARTHE,
DENIGÈS, AUCHÉ, SELLIER.

PROFESSEURS

	MM.		MM.
Clinique médicale.....	MAURIAC.	Zoologie et parasitologie	MANDOUL.
id.	CASSAET.	Médecine expérimentale	DUPÉRIÉ.
Clinique chirurgicale.....	CHAVANNAZ.	Clinique ophtalmologique	TEULIÈRES.
id.	BÉGOUIN.	Clinique chirurg. infantile et orthopédie..	ROCHER.
Pathologie et thérapeutiques générales...	CARLES.	Clinique gynécologique.....	GUYOT.
Clinique d'accouchements.....	ANDÉRODIAS.	Clinique méd. des maladies des enfants..	CRUCHET.
Anatomie pathol. et microscopie clinique.	SABRAZÈS.	Chimie biologique et médicale.....	DELAUNAY.
Anatomie	VILLEMEN.	Physique médicale et pharmaceutique....	SIGALAS.
Anatomie générale et histologie.....	G. DUBREUIL.	Médec. coloniale et clin. des mal. exotiques.	BONNIN.
Physiologie.....	PACHON.	Clinique des malad. cutanées et syphilitiques	PETGES.
Hygiène.....	LEURET.	Clinique des maladies des voies urinaires.	DUVERGEY.
Médecine légale et déontologie.....	LANDE.	Clinique des malad. nerveuses et mentales.	ABADIE.
Electroradiologie et clin. d'électricité médic.	RÉCHOU.	Clinique d'oto-rhino-laryngologie.....	PORTMANN.
Chimie.....	CHELLE.	Toxicologie et hygiène appliquée.....	LABAT.
Botanique et matière médicale.....	BEILLE.	Hydrologie thérapeutique et climatologie..	CREYX.
Pharmacie	DUPOUY.	Clinique dentaire	CAVALIÉ.

MM MICHELEAU (Médecine générale). MURATET (Anatomie pathologique). GOLSE (Pharmacie).
LACOSTE (Histologie).

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.		MM.
Anatomie	DUBECQ.	Chirurgie générale.....	PAPIN.
id.	DUFOUR.	id.	JEANNENEY.
Physiologie.....	FABRE.	id.	CHARRIER.
Parasitologie et sciences naturelles.....	R. SIGALAS.	id.	LOUBAT.
Médecine générale.....	N.	Obstétrique.....	PERY.
id.	AUBERTIN.	id.	RIVIÈRE.
id.	DAMADE.	Ophtalmologie.....	BEAUVIEUX.
id.	PIÉCHAUD.	Dermatologie et syphiligraphie.....	JOULIA.
id.	DELMAS-MARSALET.	Chimie générale pharmaceut. et toxicologie.	VITTE.
Maladies mentales.....	PERRENS.		

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.		MM.
Médecine opératoire.....	PAPIN.	Puériculture.....	FAUGÈRE.
Physiologie.....	FABRE.	Démonstrations et préparations pharmac..	GOLSE.
Accouchements.....	PERY.	Zoologie et parasitologie	R. SIGALAS.
Ophtalmologie.....			
Orthopédie chez l'adulte, pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes.			
Cours complémentaire annexe. — Prothèse et rééducation professionnelle			
id.			
Clinique dentaire			

{ CABANNES (en congé).
BEAUVIEUX (charge).
N.
GOURDON.
DELGUEL.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.



A LA MEMOIRE DE MON PERE

A MA MERE

Faible témoignage de ma grande affection et de ma profonde reconnaissance.

A MA FEMME

A MES FRERES

A MES BEAUX-PARENTS

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A MES MAITRES
DE LA FACULTE DE MEDECINE ET DES HOPITAUX

A MES JUGES

A MON PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR R. DUPERIE

*Professeur de Médecine expérimentale,
Médecin des Hôpitaux,
Officier de l'Instruction publique.*

Maître bienveillant, vous m'avez prodigué conseils et documents pendant l'élaboration de cette thèse; vous me faites aujourd'hui le grand honneur de la présider; soyez assuré de ma sincère gratitude et de mon respectueux attachement.

Contribution à l'étude
des
Ictères toxi-infectieux
non syphilitiques
dans le premier âge

AVANT-PROPOS

Nous avons pu observer dans le service de M. le Professeur Dupérié, pendant notre stage d'externe à la crèche de l'Hôpital des Enfants, un cas d'ictère de moyenne intensité, survenu chez un nourrisson d'un mois et demi. Le décès de ce petit malade, le lendemain de son entrée dans le service, allait nous permettre une étude un peu plus approfondie de cet ictère. On découvrit à l'autopsie une ostéomyélite vertébrale, intéressant le corps de la dixième dorsale, dont le pus contenait du streptocoque, et l'examen histologique des viscères décéla des lésions nettes d'hépto-néphrite.

Les différents examens complémentaires contribuèrent à faire porter le diagnostic d'ictère toxi-infectieux par hépto-néphrite, d'origine streptococcique. Fait intéressant à noter dans les antécédents de ce nourrisson : la mère avait été

atteinte de fièvre puerpérale, et il y avait lieu de se demander, malgré la fréquence de l'origine streptococcique des infections du premier âge, s'il n'existait pas une relation entre l'infection de la mère et celle de cet enfant.

Les observations d'ictère infectieux dans le premier âge, en dehors de la syphilis, sont exceptionnelles de nos jours, et la conception actuelle de ces ictères, décrite dans tous les traités de pédiatrie, repose sur des bases anciennes, souvent imprécises, qui nous ont paru mériter une étude spéciale.

En cela, nous ne ferons pas certes œuvre originale; notre ambition s'est bornée à rassembler les faits, à confronter les opinions les plus autorisées émises jusqu'à ce jour sur ce sujet, enfin à tirer quelques conclusions des observations les moins anciennes publiées dans la littérature médicale.

C'est pour nous un devoir agréable à remplir, avant d'aborder notre sujet, que de remercier tous ceux qui, tant à la Faculté que dans les hôpitaux, ont contribué à notre instruction médicale. Nous tenons tout particulièrement à manifester à M. le Professeur Dupérié notre vive gratitude, non seulement pour nous avoir suggéré ce travail, mais encore pour la bienveillance qu'il n'a cessé de nous témoigner au cours de sa rédaction.

HISTORIQUE

Nous nous excusons dès le début de l'importance que nous avons cru devoir attribuer à ce chapitre, dont la lecture pourra paraître fastidieuse et un peu monotone, mais nous avons pensé que, pour avoir quelques notions sur les ictères infectieux, il serait bon de nous rapporter et de nous étendre un peu sur les descriptions laissées par les anciens cliniciens au temps où l'infection ravageait crèches et maternités.

La question des ictères dans le premier âge n'est pas nouvelle; sans remonter plus haut, Morgagni avait remarqué que les quinze enfants dont il était le père avaient tous eu la jaunisse peu de temps après leur naissance.

C'est vers le milieu du xviii^e siècle que Levret a le premier distingué deux variétés de l'ictère chez le nouveau-né. Pour lui, l'ictère habituel bénin des nouveau-nés, celui que nous appelons idiopathique, n'est qu'une ecchymose plus ou moins généralisée résultant du poids de l'air sur les téguments de l'enfant qui vient de naître; l'ictère vrai, au contraire, résulte de l'engorgement du foie; alors la jaunisse est plus étendue, elle est observée sur la conjonctive, l'urine tache le linge en jaune, des symptômes graves peuvent survenir : diarrhée, assoupissement, peau brûlante, contractions des doigts, mort.

Voilà tracé pour la première fois le tableau de l'ictère pathologique qu'il attribue à la putréfaction du sang du cordon.

Quelque temps après, Baumès, de Montpellier, dans son *Traité de l'ictère ou jaunisse des enfans de naissance* (ouvrage couronné par la Faculté de Paris en 1775), dit que cet ictère peut se présenter avec des nuances, des degrés et des com-

plications remarquables; il cite ensuite une foule de causes susceptibles de produire cette jaunisse des nouveau-nés.

Ces causes sont plus ou moins fantaisistes, et l'auteur fait davantage preuve d'imagination que de sens scientifique. Parmi les quelques observations qu'il résume à la fin de son ouvrage, une seule, la huitième, paraît, d'après la description clinique, se rapporter à un ictère infectieux : il s'agit d'une jaunisse grave apparue au cinquième jour de la vie, avec « couleur jaune, puis verdâtre, puis noire comme la suie, avec fièvre marquée par la chaleur du corps, la sécheresse de la bouche, la paucité des urines », qui s'est terminée par la mort au vingtième jour.

Au début du xix^e siècle, la même confusion règne dans la plupart des ouvrages innombrables qui traitent de la question.

En admettant la multiplicité des causes de l'ictère des nouveau-nés, la majorité des auteurs, à l'instar de Billard, ne voient dans les cas graves qu'une intensité particulière de l'ictère habituel. Toutes les tentatives d'explication des ictères du premier âge reposent à cette époque sur les découvertes anatomo-pathologiques. De nombreux auteurs signalent chez le nouveau-né une péritonite qui s'accompagne parfois d'ictère, mais ils nient, à l'instar de Dugès, toute relation avec la péritonite maternelle des suites de couches. C'est ainsi que Dugès affirme dans sa thèse : « La péritonite attaque assez souvent les nouveau-nés. Nous n'avons pas remarqué qu'elle saisisse de préférence ceux dont la mère est atteinte de cette maladie pendant ses couches, et la plupart des enfants qui en ont été malades n'étaient point nourris par elle : on ne supposera donc pas de communications d'hérédité ou de contagion dans cette affaire. »

Duplay, en 1838, insiste particulièrement sur la coïncidence de l'ictère, de l'hémorragie du cordon et de la phlébite ombilicale. Underwood en Angleterre, Trousseau en France remarquent la fréquence des érysipèles, des phlegmons et des péritonites chez les nouveau-nés au moment des épidé-

mies de fièvre puerpérale. Trousseau dénonce l'influence de la fièvre puerpérale dans toutes ces affections du nouveau-né et il insiste particulièrement sur l'érysipèle et l'ophtalmie épidémiques. Il avait assurément noté la gravité de l'ictère, puisqu'il avance dans une de ses cliniques que, « dans la première année de la vie, l'ictère pouvait donner lieu à des accidents graves susceptibles d'avoir une terminaison fatale ».

Weber, en 1851, montre que les causes de l'ictère sont multiples; il consacre des pages importantes à la pyémie des nouveau-nés et à la phlébite ombilicale.

En 1852, Bouchut, dans ses *Maladies des enfants nouveau-nés*, tient compte du mémoire de Trousseau et il signale l'érysipèle et la péritonite chez les nouveau-nés coexistant avec les épidémies de fièvre puerpérale.

C'est dans l'importante thèse de Lorain, intitulée *De la fièvre puerpérale chez la femme, le fœtus et le nouveau-né*, que nous trouvons en 1853 les premières observations intéressantes. Cet ouvrage est basé sur la morbidité et la mortalité à la Maternité de Paris en l'année 1854 pendant laquelle l'auteur était interne. Dans cette seule année, qu'il considère comme normale, il y eut, sur 2.567 accouchements, 142 fièvres puerpérales mortelles, 193 enfants nés à terme moururent dans les premiers jours; chez 30, il trouva à l'autopsie des lésions nettes de péritonite; parmi ces 30 péritonites, dans 13 cas avait évolué un ictère intense. Cet ictère apparaissait du deuxième au dixième jour, durait de deux jours à un mois, avec terminaison toujours fatale. Cet ictère était tellement intense et si fréquemment associé à la péritonite que, selon Lorain, « quelquefois, à la vue d'un enfant qui présentait la coloration jaune à un haut degré, nous avons conçu la pensée que cet enfant était gravement malade, qu'il était atteint par l'épidémie, et sur ce seul indice, nous nous empressions de rechercher l'existence de la péritonite, qui, effectivement, existait, ou ne tardait pas à se montrer ». Les signes constants étaient l'inappétence, les vomissements, la

tuméfaction considérable et la sensibilité exagérée du ventre; la chaleur du corps, l'agitation et les cris plaintifs; les urines étaient foncées, tachant le linge, les selles plutôt rares et très colorées. A l'autopsie, il trouvait le foie un peu gros, ainsi que la rate, qui avait souvent des dimensions doubles de la normale. Outre les lésions nettes de péritonite avec pus et adhérences, l'examen anatomique décelait fréquemment des lésions de l'ombilic et de ses vaisseaux, du pus dans la veine ombilicale, des érysipèles ou des phlegmons de l'ombilic, des pleurésies, des méningites ou des arthrites purulentes.

L'apparition de la plupart des cas d'ictère à la même époque, soit le même jour, soit dans la même semaine, la coexistence de ces cas le plus souvent avec une fièvre puerpérale de la mère, qui présentait souvent elle-même de la péritonite et de l'ictère, entraînent l'auteur à conclure à l'identité des deux maladies. Lorain prévoit nettement l'infection quand il affirme que ces maladies sont dues à des miasmes infectant la mère et l'enfant et passant par contagion de l'une à l'autre.

Tarnier, en 1857, confirme les données de Lorain quant à la fréquence de l'ictère chez les nouveau-nés au moment des épidémies de fièvre puerpérale. Meynet, de Lyon, rapporte dans sa thèse, en 1857, deux épidémies importantes d'érysipèle et d'ulcération de l'ombilic atteignant un quart des enfants à la maternité de Lyon, mais il ne signale pas d'ictères.

Quelques années après, à partir de 1861, paraissent en Allemagne les travaux de Buhl, puis de Buhl et Hecker, qui, se basant sur l'examen anatomo-pathologique des viscères, décrivent « la dégénérescence graisseuse aiguë des nouveau-nés ». Cette affection survient chez des enfants nés asphyxiés présentant dès les premiers jours une cyanose avec troubles respiratoires, un ictère intense et des hémorragies. Ces enfants ne crient pas, le sang apparaît dans les selles aussitôt après l'expulsion du méconium. Ils meurent en deux à six

jours, quelquefois un peu plus longtemps, en présentant une perte progressive du poids et des hémorragies du cordon. A l'autopsie, ces auteurs trouvent une anémie générale des organes, une dégénérescence graisseuse plus ou moins étendue portant sur différents viscères : les reins, le foie, le cœur. Les poumons présentaient de l'atélectasie et de la dégénérescence des cellules alvéolaires, ce qui expliquerait pour Buhl la cyanose et les troubles respiratoires.

Depuis cette époque, on a donné à cette affection le nom de « maladie de Buhl », dont on a fait en Allemagne une entité anatomo-clinique. Contrairement aux faits signalés par Lorain, on trouvait cette maladie sous forme de cas isolés, aussi bien dans la clientèle privée que dans les maternités. Dans plusieurs observations de Buhl, cette maladie était apparue chez plusieurs enfants nés d'une même mère. Ce dernier fait, ainsi que l'apparition extrêmement précoce des symptômes, faisaient penser à Buhl et Hecker qu'il s'agissait d'une maladie fœtale. En réalité, on peut aujourd'hui rapporter de nombreux cas décrits par Buhl, soit à la syphilis, soit aux ictères familiaux, décrits plus récemment par Lagrèze et Pfannestiel.

A partir de cette époque, les publications et les travaux traitant des ictères graves du nouveau-né sont beaucoup plus nombreux.

Pollak, en 1871, signale chez le nouveau-né, à Vienne, un catarrhe intestinal, s'accompagnant d'ictère et d'hématurie, rapidement mortel. Il s'étonne que cette maladie, relativement assez fréquente, n'ait pas encore été étudiée. Il rapporte 12 cas personnels dans lesquels, avec la diarrhée, apparut dans les cinq premiers jours un ictère vert jaune, puis olivâtre, s'accompagnant d'hématuries. La teinte caractéristique de la peau permet le diagnostic de la maladie et même de prévoir les hématuries.

L'année suivante, Quinquaud, dans sa thèse de Paris sur *Le Puerpérisme infectieux*, rapporte 20 cas de péritonite

chez le nouveau-né, dont 5 s'accompagnèrent d'ictère mortel.

En 1873, Laroyenne et Charrin décrivent deux épidémies d'une nouvelle maladie apparue à la maternité de Lyon. Charrin a donné une étude très détaillée dans sa thèse de ce qu'il appelle la « maladie bronzée hématurique des nouveau-nés ». Il y a eu deux épidémies, une de 10 cas survenus en dix jours, une de 4 cas et quelques cas sporadiques. La maladie s'est déclarée chez des enfants bien constitués, la plupart nourris au sein, alors que l'état hygiénique de la maternité était excellent et que les mères étaient en bonne santé. Il s'agissait d'un ictère foncé, mélange de vert et de marron, s'accompagnant d'hématuries. Les selles diarrhéiques étaient fortement colorées. Tous les cas se terminèrent par la mort. Ces deux auteurs admettent la nature infectieuse de la maladie, sans pouvoir le prouver; ils ne rapportent pas ces troubles à la diarrhée et ne signalent aucune infection ombilicale et rien de particulier à l'autopsie. La mort s'accompagnait d'hypothermie et le sang présentait de la leucocytose.

En même temps, tout en ignorant les faits publiés à Lyon par Laroyenne et Charrin, Parrot observe à Paris quelques cas isolés semblables aux précédents. Il signale, en outre, des troubles cérébraux et, se basant sur la présence de nombreuses hématies dans les tubulis du rein, il appelle cette affection « tubulhémie rénale des nouveau-nés ».

Quelques années après, en 1875, Bigelow signale à Boston une épidémie d'ictère hématurique qui enleva huit enfants sur dix. L'ictère était très foncé, noirâtre, analogue à la trace laissée sur la peau par le nitrate d'argent, les urines sanguinolentes, les selles foncées, liquides et fétides. La maladie durait cinq jours en moyenne. L'auteur rapporte l'origine de la maladie à une infection ombilicale, contrairement à Pollak. Il a trouvé à l'autopsie de la thrombose et de la phlébite de la veine ombilicale, avec parfois de l'« atrophie jaune aiguë du foie ».

En 1877, Herz, en Autriche, rapporte, sous le nom de dégénérescence graisseuse aiguë, deux cas d'ictère grave, survenus successivement chez deux nouveau-nés issus de la même mère.

Deux ans plus tard, en 1879, Winckel publie la relation d'une épidémie d'ictère observée à la Maternité de Dresde, avec les signes cliniques suivants : ictère, cyanose, hémoglobinurie, somnolence, collapsus rapide, apyrexie complète. L'allure de la maladie était très rapide, presque foudroyante, et la mort survenait en moins de deux jours, dans la plupart des cas. Dix-neuf enfants sur vingt-trois atteints de la maladie succombèrent. A l'autopsie, il n'y avait pas de trace de lésion des vaisseaux ombilicaux; le foie était gros, de couleur foncée, la rate hypertrophiée et dure, et pour Winckel les lésions constantes, caractéristiques, siégeaient au niveau du tube digestif : ballonnement de l'estomac, ecchymoses gastriques et intestinales, plaques de Peyer et ganglions mésentériques tuméfiés.

Ignorant les faits décrits par Pollak, Laroyenne et Charvin, Parrot, cet auteur croit encore découvrir une maladie nouvelle, à laquelle il donne le nom de « cyanose ictérique apyrétique avec hémoglobinurie ». Or, de l'étude même des faits que relate Winckel, l'urine, comme le fait remarquer Bar, contenait des globules rouges; il y avait donc eu hématurie bien plus qu'hémoglobinurie. Depuis Winckel, on a laissé à cette maladie le nom de « maladie de Winckel ».

En 1889, Bar et Grand'homme observent un cas sporadique d'ictère bronzé, dans lequel la face avait un ton de « vieux cuivre jaune, fond de chaudron des tableaux hollandais », avec cyanose des extrémités.

En 1893, Wolczywski, en Allemagne, rapporte deux endémies de la maladie de Pollak et Winckel, survenues pendant deux années consécutives, alors que les conditions d'hygiène étaient excellentes dans la maternité où elles sont apparues. Il n'y avait à l'autopsie rien d'anormal au niveau de l'ombilic et de ses vaisseaux. Wolczywski incrimine l'eau de

puits qui sert pour les bains des enfants et, après de nombreuses recherches, il croit déceler le colibacille d'Escherich à l'état pur, comme agent infectieux. Cet auteur rapporte qu'il n'a plus observé de cas d'ictère après la suppression de cette eau de puits et l'emploi d'eau de source pure, stérilisée ou additionnée d'acide borique.

La même année, en France, Lesage et Démelin, dans un mémoire sur l'ictère infectieux des nouveau-nés (mémoire couronné par l'Académie de médecine), rapportent une étude très complète de deux épidémies d'ictère infectieux, observées par Bonnaire à la clinique Tarnier, en 1886. Reprenant l'étude des faits décrits par Charrin et Parrot, ces auteurs, en les comparant à ceux de Bonnaire, concluent à l'identité des deux affections. Ils notent au point de vue clinique une légère différence d'intensité. Dans les cas qu'ils publient, l'hématurie n'était pas apparente, mais l'examen histologique des reins révélait des lésions nettes de « tubulhématie rénale », lésions insuffisantes toutefois pour donner naissance à une hématurie importante, décelable cliniquement. Ils notent à l'examen des viscères : l'état congestif du foie, l'imbibition de tous les organes par le pigment biliaire, les lésions de « tubulhématie rénale » à des degrés variables. Avec les publications de Lesage et Démelin, de Wolczywski, prend fin la période des épidémies d'ictères infectieux. Après les découvertes de Lister, puis celles de Pasteur, les règles de l'antisepsie, puis de l'asepsie, strictement observées (pour l'accouchement, le pansement du cordon, les soins et l'alimentation du nouveau-né), les progrès dans l'hygiène générale et l'isolement des infectés, ont largement contribué à réduire la morbidité et la mortalité dans les maternités et dans les crèches. Aussi a-t-on vu disparaître, en même temps qu'une foule d'autres infections, ces épidémies d'ictère, dont la dernière, celle de Wolczywski, remonte déjà à une quarantaine d'années. Depuis on n'a signalé que des cas isolés, sporadiques, de plus en plus rares d'ailleurs, et tous les auteurs qui ont traité des ictères infec-

tieux n'ont réuni qu'un nombre minime de cas personnels. Les uns, tel Goislard, élève de Lesage, dans sa thèse, tout en reconnaissant le rôle de l'infection ombilicale, croient beaucoup plus fréquent l'ictère d'origine intestinale; les autres, avec Bar, Porak et Durante, R. Labbé, David, insistent surtout sur les cas d'origine ombilicale, ignorés cliniquement et révélés par l'autopsie. La découverte de germes, dont on connaissait mal la virulence et le pouvoir pathogène, dans les viscères de nombreux nourrissons morts ictériques, a poussé certains auteurs à des exagérations. Pour eux, c'est l'infection qui cause presque tous les ictères dans le premier âge. Porak et Durante expliquent tous les ictères du nouveau-né par une infection ombilicale atténuée. L'Allemand Opitz rapporte l'ictère idiopathique à un catarrhe infectieux de l'intestin, tandis qu'un autre Allemand, Herzfeld, croit qu'une infection contractée pendant la traversée des voies génitales par aspiration des mucosités contenant des germes septiques cause l'ictère bénin des nouveau-nés. La distinction des deux variétés étiologiques d'ictère infectieux (ictère ombilical de Bar, Porak et Durante, ictère intestinal de Lesage et Démelin) a subsisté depuis cette époque, et on la retrouve dans tous les traités classiques.

C'est encore à cette époque qu'on commence à mettre en évidence le rôle de la syphilis; Bar, Rénon, Milon dans sa thèse, rapportent plusieurs cas d'ictère syphilitique dans le premier âge. Alors que les autres ictères infectieux se faisaient de plus en plus rares, l'ictère syphilitique héréditaire était le seul des ictères infectieux à demeurer fréquent, et, de nos jours, c'est surtout à la syphilis que l'on pense en présence d'un ictère dans le premier âge. Les recherches bactériologiques et sérologiques, l'étude des signes et des stigmates hérédo-syphilitiques, ont montré le rôle prépondérant de la syphilis dans la genèse de ces ictères; les auteurs français Marfan, Péhu, Blechmann, ont particulièrement insisté sur cette question.

Depuis ces trente dernières années, on a décrit, presque

exclusivement à l'étranger, sous le nom « d'ictère grave familial », un ictère grave très précoce, survenant chez des enfants issus des mêmes parents et rapidement mortel. C'est Lagrèze et Pfannenstiel qui ont individualisé cette forme d'ictère, mais, en réalité, on retrouve dans les observations anciennes de Buhl et de Herz, en Allemagne, des cas d'ictère familial.

C'est encore aux auteurs allemands, Beneke, Esch et Hart, que l'on doit la description de l' « ictère nucléaire » ou « Kernikterus ». Ils découvrirent, à l'autopsie de certains enfants morts d'ictère familial dans les premiers jours de la vie, une coloration ictérique intense des noyaux gris de l'encéphale, accompagnée de nécrose cellulaire très nette. Il y a lieu de se demander si ces lésions de nécrose des cellules nerveuses sont dues au contact de la bilirubine, ou bien si ces cellules, étant primitivement altérées, possèdent une aptitude spéciale à fixer électivement les pigments biliaires. Quelques faits expérimentaux récents paraissent en faveur de cette seconde hypothèse. C'est ainsi qu'Oberling et Kallo, en détruisant par thermocautérisation les noyaux gris centraux chez 29 animaux, ont observé du côté du foie des troubles circulatoires (hémorragie et stase centro-lobulaire) et des lésions de la cellule hépatique. Ces lésions consistaient : en une infiltration graisseuse et en une atrophie des cellules centro-lobulaires, enfin en une réaction hyperplasique des cellules au niveau des travées périphériques.

Il y aurait donc dans le kernikterus une relation entre les lésions des noyaux centraux et des lésions hépatiques; relation un peu analogue à celle que l'on retrouve dans le syndrome de Wilson.

Quoi qu'il en soit, les publications d' « ictère familial » et d' « ictère des noyaux » sont inexistantes en France et très rares à l'étranger, et rien encore ne permet de classer ces variétés d'ictère dans le cadre des ictères toxi-infectieux, malgré les nombreuses discussions auxquelles leur pathogénie donne lieu.

Ce chapitre d'histoire, un peu long et encore bien incomplet, nous a permis de montrer l'extrême confusion qui règne actuellement dans ce chapitre des ictères toxi-infectieux du premier âge en raison des descriptions un peu dissimilaires des anciens auteurs et de la rareté actuelle de ces cas publiés dans la littérature médicale.

CLASSIFICATION ACTUELLE DES ICTERES DU PREMIER AGE

Nous n'avons pas l'intention, dans ce chapitre, de reprendre l'étude des différentes variétés d'ictère que l'on peut rencontrer dans les premiers mois de la vie, mais simplement d'exposer, aussi clairement que possible, la classification admise de nos jours par la plupart des pédiatres. Cela afin de mieux préciser le cadre de notre sujet.

On distingue deux grandes classes d'ictère dans le premier âge. D'une part : l'ictère idiopathique du nouveau-né. D'autre part : les ictères pathologiques.

I. — ICTÈRE IDIOPATHIQUE DU NOUVEAU-NÉ.

Cet ictère, appelé encore ictère commun, très bénin, est si fréquent qu'on l'a dit physiologique. Son étiologie et sa pathogénie soulèvent encore dans tous les pays d'innombrables discussions. Il forme néanmoins une entité morbide nettement définie, et la plupart des auteurs s'accordent à le ranger dans la catégorie des ictères hémolytiques.

II. — ICTÈRES PATHOLOGIQUES DU PREMIER AGE.

Ces ictères sont infiniment plus rares, presque toujours très graves, et ils comprennent de très nombreuses variétés que l'on peut classer en trois groupes différents :

1° *Ictères par rétention*. — C'est une affection assez rare puisqu'on compte environ 200 observations publiées dans la littérature médicale. Mais ils forment un groupe nettement

caractérisé, au point de vue étiologique et anatomo-clinique. Ils sont dus le plus souvent à une malformation, oblitération ou absence congénitale des voies biliaires, exceptionnellement à la lithias biliaire, ou à une compression des voies biliaires extra-hépatiques, par ganglions, gommès ou brides péritonéales. Ils sont caractérisés au point de vue clinique par un ictère progressif, de durée très variable, mais s'accompagnant toujours de décoloration des matières et d'hépatomégalie, et aboutissant, d'une manière constante, à la mort par cachexie, au milieu d'un cortège de complications hémorragiques et nerveuses.

2° *Ictères toxi-infectueux*. — Ces ictères forment un groupe extrêmement confus, comprenant de nombreuses variétés. Seul, l'ictère syphilitique, qui n'est qu'une forme de la syphilis héréditaire, que l'on pourrait appeler avec Marfan « syphilis ictéro-hémorragique », est assez fréquent et bien connu de nos jours.

Ce sont les autres variétés d'ictère toxi-infectieux, rarement signalées actuellement, assez fréquentes autrefois, et dans lesquelles on a incriminé une foule de germes, qui feront l'objet de cette étude.

3° *Ictère grave familial et Ictère nucléaire*. — Ce sont des affections rares, d'étiologie inconnue, caractérisées par le fait qu'elles surviennent chez plusieurs enfants issus d'une même famille. Elles présentent le tableau de l'ictère grave et se terminent le plus souvent par la mort. De très nombreuses théories ont été invoquées pour expliquer ces ictères, mais rien n'est encore venu prouver leur nature infectieuse. C'est pourquoi nous les classons dans un groupe à part, en attendant que des recherches plus poussées permettent peut-être un jour de les ranger parmi les ictères infectieux.

*
* *

Voilà, mentionnés en passant et pour ne plus y revenir, les différents ictères du premier âge.

Nous étudierons exclusivement dans cette thèse les ictères infectieux non syphilitiques et principalement ceux dans lesquels on a pu mettre en évidence l'action d'un germe pathogène nettement défini.

La rareté actuelle des observations ne nous a pas permis de retrouver de cas analogues à celui qui nous a déterminé à choisir le sujet de notre thèse, dans les différents services de pédiatrie et d'obstétrique de Bordeaux; aussi, avons-nous recueilli dans la littérature quelques observations parmi les moins anciennes et les mieux étudiées pour les reproduire à la fin de cette thèse.

ETIOLOGIE

L'ictère infectieux non syphilitique se voit très rarement dans le premier âge, on peut même dire que les observations sont exceptionnelles. Les épidémies signalées par les auteurs pendant le siècle dernier ont disparu et l'on n'observe actuellement que quelques cas isolés. La rareté des observations tient aussi à ce que l'on n'approfondit guère nombre de cas d'ictère grave du nouveau-né, car, de nos jours encore, cette partie de la pathologie du premier âge est une question complexe, pleine d'imprévus, dans laquelle la difficulté des recherches et les échecs du traitement découragent les meilleures volontés. En dehors des cas où l'on peut mettre en évidence l'hérédo-syphilis ou une infection microbienne nettement apparente, on n'arrive que rarement à prouver la nature infectieuse de ces ictères. Cependant, de nombreuses recherches bactériologiques modernes et des statistiques importantes tendent à prouver le rôle capital joué par l'infection dans la mortalité du premier âge (Ribadeau-Dumas, Turquéty, Couvelaire, Lereboullet et Lacomme).

Dans quelles conditions voit-on apparaître l'ictère toxico-infectieux non syphilitique dans le premier âge ?

Cette affection peut survenir dès les premiers jours de la vie; dans la majorité des cas, elle apparaît du deuxième au douzième jour, mais elle peut se développer à une période quelconque des premiers mois. Charrin avait déjà signalé un cas d'ictère survenu au vingt-troisième jour. Dans les observations que nous avons relevées, nous avons trouvé un, deux, cinq mois comme date tardive d'apparition de l'ictère.

Au temps où cet ictère sévissait sous forme d'épidémie, on

le voyait survenir dans les premiers jours de la vie, à une saison quelconque de l'année, frappant également des enfants des deux sexes, quel que soit leur mode d'alimentation.

La question du terrain sur lequel apparaît cet ictère a soulevé d'innombrables discussions; certains, comme Charrin, Winckel, Lesage et Démelin, l'ont vu survenir chez des enfants venus au monde dans des conditions normales, presque tous bien constitués, bien portants et nourris au sein de la mère. Pour d'autres auteurs, la question du terrain est capitale, et l'on voit surtout des ictères chez des prématurés, des débiles, après des accouchements laborieux, ou chez des enfants dont la mère a présenté une grossesse pénible, de l'auto-intoxication gravidique, des œdèmes, de l'albuminurie, une fièvre puerpérale. Porak et Durante se sont faits les défenseurs de cette théorie.

Bar, Rénon, Milon, ayant observé des cas dans lesquels l'infection s'était développée chez des hérédosyphilitiques, tendent à admettre que l'ictère toxi-infectieux survient surtout sur un organisme déjà lésé par l'hérédosyphilis. Il est certain que les hérédosyphilitiques, souvent débiles ou nés avant terme, sont des proies toutes préparées pour l'infection septique. Il est possible aussi que l'action associée de l'infection syphilitique congénitale et de l'infection septique surajoutée soit capable de déterminer, au niveau du foie, des lésions graves susceptibles de causer l'ictère. Cette association des deux infections a été constatée maintes fois, et cependant à chaque fois il ne s'est pas produit un ictère grave; ainsi, dans deux observations de Dupérié, en 1913, on peut retrouver l'hérédosyphilis associée à l'infection secondaire. Dans l'une, un nourrisson de vingt jours, hérédosyphilitique, meurt avec des signes d'infection; l'examen histologique montre le streptocoque pullulant dans tous les viscères et voisinant sur les coupes de foie avec le tréponème pâle; dans l'autre, un nourrisson de trois mois, hérédosyphilitique, est infecté par le pneumocoque qui injecte tous les capillaires alors que le spirochète n'est retrouvé que dans

les tubes droits du rein et dans les corpuscules de Hassal du thymus. Dupérié concluait : « Il importe de retenir le caractère d'une haute malignité que n'a pas tardé à revêtir une infection surajoutée, d'apparence bénigne en son début. Ces petits êtres, déjà sous le coup de manifestations imminentes de leur affection congénitale, semblent en outre, et de ce fait même, plus exposés que tous autres aux infections secondaires, et celles-ci paraissent prendre chez eux une allure particulièrement redoutable. » A la Société de pédiatrie de Paris, en 1928, Ribadeau-Dumas, Chabrun et Rouques publient un cas d'ictère grave chez un nouveau-né mort au douzième jour, ayant présenté des lésions nettes d'hérédosyphilis confirmées par l'examen histologique, ainsi qu'une colibacillémie constatée par hémoculture après ponction du sinus longitudinal supérieur.

Il serait un peu hasardeux, semble-t-il, de déduire de la constatation de faits analogues que l'ictère est uniquement dû à la syphilis et que l'infection secondaire ne joue aucun rôle dans sa genèse.

Il paraît plus rationnel de conclure de la façon suivante : l'hérédosyphilis, capable à elle seule de produire l'ictère dans le premier âge, prédispose à l'ictère par infection septique par le fait même qu'elle rend le terrain plus fragile, plus apte à devenir la proie de l'infection.

Une remarque s'impose, c'est la rareté de tels ictères à côté de la fréquence de l'infection, fréquence prouvée par les hémocultures. Mais, de même que chez l'adulte un germe et sa toxine en circulation dans le sang ne suffisent pas à engendrer constamment un ictère, de même dans le premier âge, et peut-être encore d'une façon plus nette, la bacillémie et la toxémie ne suffisent pas à causer la jaunisse. Nous voilà réduits, pour masquer notre ignorance, à incriminer, soit une susceptibilité particulière héréditaire ou acquise du foie à l'infection, soit une affinité spéciale du germe en cause pour la cellule hépatique.

Par quelle voie les germes pénètrent-ils dans l'organisme ?

Cette porte d'entrée est variable, elle a donné lieu à de nombreuses discussions, car il n'est pas toujours facile de la mettre en évidence. Celle qui a paru le plus souvent en cause et qui a été la première incriminée par les auteurs est sans conteste la voie ombilicale. Lorain, Bigelov, avaient constaté dans les cas d'ictère qu'ils ont publiés la coexistence de lésions ombilicales. L'infection se fait au moment où commence l'élimination du cordon, c'est-à-dire vers le deuxième jour. Dans les cas où l'infection se produit, on peut trouver au niveau de l'ombilic des signes caractéristiques. La peau est rouge et œdématiée au niveau du bourrelet ombilical; quelques gouttes de pus peuvent sourdre au niveau du cercle de séparation entre la peau et la paroi du cordon; quelquefois, une hémorragie importante ou un simple suintement séro-sanguinolent éveillent l'attention en révélant un certain degré d'infection. En général, ces signes sont nets et ils n'avaient pas échappé à la perspicacité des anciens auteurs, qui insistèrent sur le rôle de cette porte ouverte à l'infection. Parfois, cependant, l'infection ombilicale peut exister sans donner lieu à des phénomènes locaux extérieurs importants; Porak et Durante ont bien insisté sur ce point en montrant que souvent l'infection peut gagner dans la profondeur et s'y développer sans donner au niveau de l'ombilic des signes nettement constatables cliniquement. Ces deux auteurs rapportent plusieurs observations dans lesquelles ils ont trouvé à l'autopsie du pus dans les vaisseaux ombilicaux alors qu'aucun symptôme extérieur ne pouvait faire prévoir pareille éventualité.

Après la chute du cordon, les vaisseaux incomplètement oblitérés exposent aux artérites et aux phlébites ombilicales. La cicatrisation souvent prolongée chez les prématurés et les débiles favorise l'infection, et celle-ci se produit facilement pour peu que ces enfants soient dans de mauvaises conditions d'hygiène.

Mais la voie ombilicale n'est pas la seule. D'abord les auteurs, par analogie avec les ictères infectieux de l'adulte

et sous l'influence des idées régnantes de leur époque, incriminèrent la voie intestinale. Lesage et Démelin se firent les défenseurs de cette théorie, et ils invoquaient en faveur de leur conception les troubles gastro-intestinaux (vomissements et catarrhe intestinal) qui existent dans la plupart des ictères toxi-infectieux. Cette théorie nous paraît aujourd'hui assez difficile à admettre avec ce que l'on connaît du rôle de l'infection descendante par voie sanguine dans les ictères infectieux depuis les travaux de l'école de Widal (thèse d'Abrami). Un autre argument important et d'ordre clinique plaide contre l'hypothèse de l'origine intestinale de ces ictères toxi-infectieux du premier âge : c'est la fréquence des troubles gastro-intestinaux du nourrisson à côté de la rareté des ictères.

On peut donc discuter encore le rôle de l'infection intestinale dans la production de l'ictère toxi-infectieux du premier âge. Les travaux modernes traitant des voies suivies par les germes pour infecter l'organisme à cette époque de la vie attribuent une importance considérable au rhinopharynx, à la muqueuse buccale et aux téguments (Nicolaïeff). Mais nous sommes encore, à ce sujet, dans le domaine des hypothèses; hypothèses défendables certes, car si l'infection d'origine ombilicale paraît assez rare de nos jours, l'infection, quelle qu'en soit la porte d'entrée, joue encore un rôle considérable dans la pathologie et la mortalité du premier âge.

Il est prouvé, du reste, que les muqueuses n'offrent dans les premiers jours de la vie qu'une barrière bien fragile aux germes pathogènes.

A quel moment se fait la contamination ? Voilà encore une question à laquelle il est assez difficile de répondre. En dehors de la syphilis et de la tuberculose, la contamination du fœtus pendant la gestation est exceptionnelle. Le fœtus peut être en présence des microbes dès que la poche des eaux est rompue. Le liquide amniotique, stérile avant cette rupture, peut s'infecter facilement dès que l'œuf est ouvert

pour peu que l'accouchement soit un peu prolongé. Cette infection survient parfois malgré toutes les précautions prises, et le liquide amniotique devient un véritable milieu de culture pour les germes qui ensemencent les voies buccales et nasales, et par suite le tube digestif et les voies respiratoires du fœtus. Baroïn rapporte dans sa thèse deux observations d'ictère infectieux grave du nouveau-né dans lesquelles cette contamination intra-amniotique paraît probable. Néanmoins, on rencontre encore de nos jours nombre d'infections amniotiques manifestées par la température avant l'accouchement, sans que l'enfant paraisse beaucoup souffrir de cette infection.

La contamination peut se faire au moment même de l'accouchement. Pendant la traversée des voies génitales, le nouveau-né peut aspirer des mucosités contenant tous les germes de la flore vaginale; les solutions de continuité faites au niveau des téguments par les applications de forceps ou les autres traumatismes obstétricaux seront autant de portes d'entrée ouvertes à l'infection.

Après l'accouchement, le manque de soins dans le pansement du cordon, ou, après sa chute, le défaut de propreté dans l'habillement et l'alimentation du nouveau-né seront, surtout en milieu infecté, autant de causes favorisant la contamination.

Bactériologie.

Quels sont les agents microbiens susceptibles de causer l'ictère ? Comme chez l'adulte, ils sont multiples. Mais, dans le premier âge, il est un germe qui joue un rôle prépondérant : nous voulons parler du streptocoque que l'on retrouve dans la plupart des infections du nouveau-né. Déjà, avant les recherches bactériologiques, la fréquence des ictères dans les maternités où sévissait la fièvre puerpérale, ou après les érysipèles, permet de penser au streptocoque comme agent essentiel. Les progrès de la bactériologie ont permis de con-

firmen cette déduction, tout en révélant la possibilité de l'action pathogène d'autres germes. En 1897, M. Labbé trouve le streptocoque, après hémoculture, dans le sang d'un nouveau-né ictérique. En 1900, Delestre, par ensemencement du sang de quarante nourrissons infectés, retrouve presque constamment le streptocoque. Des recherches multiples sont venues confirmer ces faits, et il n'est point dans notre intention de vouloir les rapporter. Cependant, de nombreux bactériologistes distinguent aujourd'hui deux grandes classes de streptocoques. D'une part, les streptocoques ordinaires, saprophytes habituels de nos muqueuses; d'autre part, les streptocoques hémolytiques qui, pour certains, seraient les seuls pathogènes dans les infections graves. En l'état actuel de nos connaissances, on n'ose pas affirmer que ce sont uniquement les streptocoques hémolytiques qui peuvent causer l'ictère. Dans notre observation, il ne paraissait pas exister un processus hémolytique important, mais les recherches pour identifier le streptocoque en cause ont été incomplètes. Dans plusieurs observations anciennes, il semble bien que le processus hémolytique ait existé, puisque nombre d'auteurs, parmi lesquels Winckel, avaient noté la diminution de la quantité des hématies. Dans tous les cas que nous avons relevés, les streptocoques en cause se sont toujours montrés très virulents pour le lapin ou le cobaye; étaient-ce des streptocoques hémolytiques? Nous ne pouvons l'affirmer. Certains auteurs, du reste, partisans de la théorie uniciste du streptocoque, ne voient dans les formes hémolytiques qu'une forme du streptocoque saprophyte ordinaire, dont la virulence et les propriétés pathogènes se sont modifiées. Cette question est encore très discutée, et si nombreux sont ceux qui distinguent plusieurs variétés de streptocoques, beaucoup aussi restent fidèles à la théorie uniciste.

Après le streptocoque, les germes les plus souvent mis en évidence par les hémocultures sont le staphylocoque, le pneumocoque, l'entérocoque et le colibacille dont cependant l'action ictérogène peut être discutée. Une foule d'autres

germes, plus rarement en cause dans les infections du premier âge, a été incriminée dans les ictères toxi-infectieux. Ces germes, dont l'action pathogène dans les ictères n'est pas absolument prouvée, sont : le gonocoque, le pneumobacille, le pyocyanique, le proteus, le perfringens, les bacilles typhiques et paratyphiques.

Suivant la voie suivie par les germes pour infecter l'organisme, et aussi suivant le microbe en cause, on a voulu distinguer de nombreuses formes cliniques de l'ictère infectieux. Ces formes tiennent plutôt à la virulence du germe et à la résistance du sujet.

Dans quelques cas d'ictère toxi-infectieux bénins, publiés récemment par Wieland, Boisserie-Lacroix et Péry, aucun germe n'a été mis en évidence, mais ces auteurs ont remarqué que l'ictère accompagné de fièvre et de troubles gastro-intestinaux se reproduisait chaque fois que l'on essayait d'introduire dans l'alimentation de l'enfant du lait de vache soit bouilli, soit plus ou moins modifié. Tous les troubles disparaissaient dès que l'enfant était remis au sein. S'agit-il dans ces cas-là d'ictère toxi-infectieux banal, peut-être de nature colibacillaire, consécutif aux troubles digestifs causés par l'intolérance au lait de vache ? Ce n'est pas prouvé, et Boisserie-Lacroix et Péry tendent plutôt à admettre qu'il existe chez ces enfants une idiosyncrasie, un état spontané naturel d'hypersensibilité du foie vis-à-vis des protéines du lait de vache.

Quoi qu'il en soit, ces ictères revêtent le tableau clinique de l'ictère toxi-infectieux bénin; aussi, malgré les circonstances étiologiques particulières dans lesquelles ils surviennent, nous les classerons parmi les ictères toxi-infectieux. Peut-être un jour des recherches nouvelles viendront infirmer cette classification.

Le fait important à retenir, en ce qui concerne la bactériologie des ictères toxi-infectieux du premier âge, c'est le rôle capital joué par le streptocoque, qu'il agisse seul ou à l'état d'association avec d'autres germes. Dans trois obser-

vations sur les cinq que nous reproduisons, c'est le streptocoque qui est en cause, dans les deux autres, c'est le staphylocoque.

Par contre nous n'avons pu retrouver un seul cas bien étudié au point de vue bactériologique dans lequel on ait pu incriminer le colibacille.

PATHOGENIE

L'étiologie nous a appris la nature et les espèces des germes infectieux pouvant être mis en cause dans les ictères toxico-infectieux du premier âge, et par quelle voie ces germes pénètrent dans l'organisme. Voyons maintenant comment ils peuvent agir pour produire l'ictère. Nous n'avons pas l'intention de beaucoup nous étendre sur ce point, ce qui reviendrait à exposer la pathogénie des ictères en général, question extrêmement discutée.

On attribuait autrefois l'ictère infectieux à une rétention partielle de la bile dans les petits canalicules biliaires situés dans les lobules hépatiques; on supposait que dans certaines inflammations du foie, les cellules hépatiques étant gonflées, les travées lobulaires se coudent, et il en résulterait un aplatissement et une oblitération des conduits biliaires. C'est la théorie inflammatoire et mécanique.

Pour certains, comme pour Brulé, la cellule hépatique ne fabrique pas les pigments biliaires, elle ne fait que les concentrer, les éliminer, comme fait la cellule rénale pour l'urée; elle ne serait donc qu'un organe d'excrétion; quand elle est lésée, elle n'accomplit pas sa fonction éliminatrice et les pigments biliaires sont retenus dans le sang.

N. Fiessinger rattache les ictères infectieux à l'absence de continuité entre les cellules hépatiques par suite de la dégénérescence de certaines d'entre elles; des communications canaliculo-intersticielles s'établissent qui laissent passer dans la circulation la bile formée par les cellules hépatiques voisines.

Aucune de ces théories ne satisfait complètement et cha-

cune est passible de critiques. Retenons que, dans toutes, l'ictère apparaît comme une conséquence de la lésion de la cellulé hépatique. Or, de nombreuses septicémies du premier âge peuvent provoquer des lésions importantes de la cellule hépatique, sans pour cela être génératrices d'ictère.

C'est donc qu'il faut un germe particulièrement nocif pour la cellule hépatique, ou bien que cette cellule soit spécialement fragile vis-à-vis de ce germe.

Dans certaines bacillémies massives à allure suraiguë, comme celles qui existaient dans deux des observations reproduites en fin de cet ouvrage, il est vraisemblable que les germes agissent par leur pullulation même autour des cellules hépatiques pour y causer des lésions très graves. Dans d'autres cas, surtout quand il existe un foyer purulent (comme dans notre observation), il est probable que l'altération hépatique est produite par les toxines sécrétées à distance par le germe, puis lancées dans la circulation générale.

Ce sont également ces toxines qui produisent du côté rénal de graves troubles fonctionnels. Si, dans quelques rares observations (comme celle de Auché), on a pu mettre en évidence des germes au niveau du rein, ce qui pourrait laisser supposer que les microbes agissent par leur pullulation autour des cellules rénales, il est certain que dans la plupart des cas on en est réduit à incriminer plutôt un processus toxémique pour expliquer les lésions du rein. Sous l'action des toxines sécrétées par les germes infectieux et en raison des graves perturbations causées dans le métabolisme par l'insuffisance hépatique, le rein devient le siège de troubles fonctionnels très importants, analogues à ceux de la néphrite aiguë, qui vont jouer un rôle considérable dans le tableau clinique de la maladie. Ces troubles fonctionnels ne vont pas, du reste, sans altérations profondes de l'appareil excréteur rénal. Ces lésions, presque constamment décelables dans les ictères toxi-infectieux graves, feront l'objet d'une étude spéciale au chapitre d'anatomie pathologique.

La pathogénie de ces ictères paraît donc s'expliquer par

un processus d'hépatonéphrite aiguë, et ces altérations hépatonénales sont dues, vraisemblablement, aux toxines sécrétées par les germes pathogènes. En faveur de cette théorie plaident, l'absence fréquente des germes au niveau du foie, absence qui est presque la règle au niveau des reins, et quelques études expérimentales récentes concernant les effets de la toxine streptococcique chez le lapin. C'est ainsi que Pulvertaft, étudiant l'effet de la toxine streptococcique sur plus de 250 lapins, constate des lésions analogues à celles existant chez le nouveau-né dans les ictères infectieux graves, à savoir : de la leucocytose, une néphrite hémorragique et des lésions hémorragiques des différents viscères.

Parfois aussi peut s'associer à cette hépatonéphrite toxoinfectieuse un processus d'hémolyse dû aux propriétés hémolytiques de certaines toxines. Cela est indiscutable pour la toxine des streptocoques hémolytiques. Deux Américains, Mac Mahon et Mallory en 1930, ont isolé un streptocoque hémolytique dans deux cas d'hépatite streptococcique survenus chez des nouveau-nés qui présentaient, l'un une arthrite suppurée du poignet, l'autre une hémorragie étendue sous la tente du cercelet. Ces deux auteurs ont reproduit des lésions hépatiques semblables chez le cobaye et le lapin en leur injectant ces mêmes germes.

Suivant l'intensité et la durée de la bacillémie ou de la toxémie, on peut avoir des lésions variables des cellules hépatiques et nénales; si ces lésions sont légères, l'ictère infectieux est bénin et peut guérir; si elles sont intenses, on est en présence d'un ictère infectieux grave, avec, souvent, un véritable blocage rénal rapidement mortel.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

L'examen anatomo-pathologique n'a pas permis d'établir une entité anatomique bien définie pour les ictères toxico-infectieux, car il peut révéler des lésions très variables.

Quand le point de départ de l'infection est ombilical, on peut noter au niveau de l'ombilic des lésions locales très nettes telles que : ulcération du fond de l'ombilic, lymphangite du bourrelet cutané, érysipèle ou phlegmon. Quelquefois, les lésions sont plus profondes et les coupes montrent au microscope des traces indéniables de phlébite ou d'artérite ombilicale. Porak et Durante ont insisté sur ces infections ombilicales qui avaient pu passer inaperçues cliniquement; ainsi, dans plusieurs de leurs observations, ils ont trouvé une artère ou la veine ombilicale, transformée en un fuseau purulent sans qu'aucun signe extérieur ait pu faire prévoir pareille éventualité.

Dans d'autres cas, dans lesquels la porte d'entrée du germe passe inaperçue, on peut retrouver à l'autopsie des foyers purulents de localisation variable. Ils siègent, par ordre de fréquence décroissante, au niveau du péritoine, des articulations, de la plèvre ou du poumon, des os.

Les organes particulièrement lésés et dont l'étude présente le plus d'intérêt sont principalement le foie et le rein, accessoirement la rate et le tube digestif.

Foie. — Au niveau du foie, l'organe essentiel puisqu'il s'agit d'ictère, les lésions constatées par les auteurs présentent de légères différences, mais la plupart se retrouvent constamment à des degrés divers. Dans la majorité des cas, macroscopiquement, le foie apparaît augmenté de volume et de consistance assez ferme; il présente à la coupe un piqueté

hémorragique qui témoigne de l'état congestif de l'organe. Sa coloration est variable, suivant qu'il est plus ou moins chargé en pigments biliaires, elle varie du jaune assez clair du foie grasseyé au brun foncé.

L'examen microscopique montre toujours des lésions importantes qui portent tant du côté de l'élément noble, la cellule hépatique, que du côté intersticiel.

En certains points on observe de petites hémorragies disséminées entre les travées hépatiques et dans les espaces périlobulaires. Les capillaires intralobulaires dilatés et gorgés de sang compriment les cellules hépatiques dont les travées sont déformées, disloquées, souvent isolées en petits îlots se colorant mal. Au niveau de ces travées rompues ou réduites à des moignons, les cellules hépatiques présentent des altérations variables. Elles sont atrophiées par pression; leur protoplasme est trouble, mal colorable ou granuleux, parfois chargé de pigments (Lesage et Démelin), souvent présentant des gouttelettes graisseuses. Les lésions peuvent être plus intenses; nécrose, fragmentation des cellules en particules grenues se colorant mal, dégénérescence graisseuse peuvent se rencontrer.

Au niveau des vaisseaux sanguins ectasiés ou dans les petites hémorragies intersticielles, on trouve parfois les germes microbiens entourés de leucocytes, formant de véritables abcès microscopiques.

Les voies biliaires sont perméables et contiennent une bile visqueuse bien colorée.

Rein. — Après le foie, l'organe le plus fréquemment touché dans les ictères toxi-infectieux est le rein. Ce sont ses lésions qui présentent le plus de constance dans leur forme et dans leur aspect. Ces altérations caractéristiques ont été observées depuis longtemps et avaient frappé les auteurs puisque certains, comme Parrot, donnèrent à la maladie le nom de « tubulhémie rénale ».

Le rein apparaît de volume et de coloration normaux avec quelques ecchymoses superficielles. Il est en général très

facilement décorticable. A la coupe, ce qui frappe, c'est la différence de coloration des zones corticale et médullaire. Alors que la corticale paraît de couleur jaunâtre et uniforme, la médullaire est brunâtre, parcourue des stries plus foncées convergeant vers les papilles. Parfois les calices contiennent une substance brunâtre, molle, friable, composée de globules sanguins. Ces lésions macroscopiques intenses ont été décrites par Laroyenne et Charrin, puis par Winckel; Lesage et Démelin ont observé des cas moins graves dans lesquels l'hématurie n'était que microscopique.

A l'examen microscopique, ce qui domine, c'est : la congestion intense des capillaires, les hémorragies intersticielles et intratubulaires.

Ces lésions de congestion intense des capillaires portent moins sur les glomérules que sur les tissus environnants. Les hémorragies sont particulièrement importantes dans les tubes droits, moins marquées dans les tubes contournés et les anses de Henle.

Les cellules épithéliales sont plus ou moins touchées; elles présentent de la dégénérescence granuleuse, parfois l'épithélium peut desquamer par place, encombrant la lumière des tubes excréteurs.

Les lésions intersticielles sont exceptionnelles.

Rate. — La rate, comme dans tout processus infectieux, est souvent congestionnée et augmentée de volume. Elle présente, dans certains cas, des foyers hémorragiques d'étendue variable.

Tube digestif. — Au niveau du tube digestif, les lésions les plus constantes sont les ecchymoses de la muqueuse; on a trouvé aussi une tuméfaction des plaques de Peyer et des ganglions mésentériques (Wolczywski), une entérite desquamative avec infiltration importante de la muqueuse intestinale par les leucocytes (Lesage et Démelin). Les hémorragies intestinales sont fréquentes et on trouve dans la lumière de l'intestin du sang coagulé.

Sang. — Le sang présente toujours des altérations intéres-

santes. Les globules rouges sont moins nombreux que normalement à cause de l'hémolyse. Il y a avec cette anémie une leucocytose avec forte prédominance des polynucléaires.

Les faits de dégénérescence graisseuse généralisée à beaucoup d'organes, foie, rein, cœur, signalés par Buhl, n'ont pas été retrouvés par les auteurs. Nous n'en avons pas relevé un seul cas dans les publications récentes.

ETUDE CLINIQUE

I. — Formes.

On peut distinguer, au point de vue clinique, deux formes essentielles d'ictère infectieux dans le premier âge : la forme bénigne et la forme grave; cette dernière peut se présenter sous des apparences un peu diverses.

1° Dans la forme bénigne, l'ictère apparaît le plus souvent dans les premiers jours de la vie, il se superpose donc à l'ictère idiopathique et attire peu l'attention, ce qui explique la rareté des observations publiées. Cependant, un examen attentif peut permettre de le différencier de l'ictère idiopathique. C'est d'abord la coloration de la peau qui est plus intense que dans l'ictère habituel. Cette coloration gagne constamment les conjonctives dans l'ictère infectieux bénin. Les troubles digestifs sont constants; il existe des vomissements, un peu d'inappétence, le ventre est ballonné, les selles sont diarrhéiques, fréquentes, glaireuses et grumeleuses, mais elles restent le plus souvent colorées, parfois même elles présentent une teinte verdâtre très prononcée.

Les urines sont nettement plus foncées que dans l'ictère banal des nouveau-nés, elles tachent fortement les langes de l'enfant. Si l'on prend la précaution de les recueillir, on y trouve une réaction de Gmelin fortement positive.

Dans tous les cas, l'état général est atteint, l'enfant est agité; il refuse le sein. La température, subfébrile, oscille jusqu'à 38 degrés; le poids reste stationnaire ou même tombe nettement au-dessous du poids normal. Le foie est

soit normal, soit légèrement augmenté de volume, la rate presque toujours perceptible.

Ces phénomènes persistent quelques jours, puis, comme dans l'ictère idiopathique, la coloration de la peau pâlit peu à peu, la température redevient normale, l'appétit renaît, bref tous les signes s'atténuent pour disparaître complètement vers le quinzième jour.

Cette forme d'ictère, dite ictère infectieux bénin ou ictère catarrhal (Lesage et Démelin), se trouve décrite dans tous les traités classiques, mais, en réalité, elle est fort rare. Dans la plupart des cas, on n'a pu arriver à mettre en évidence le rôle pathogène d'un agent infectieux, et la majorité des auteurs rattachent la maladie à une infection intestinale légère.

Dans des observations récentes, Wieland, Boisserie-Lacroix et Péry décrivent un ictère bénin, dont le tableau clinique correspond bien à celui de l'ictère catarrhal des anciens auteurs. C'est un ictère qui s'accompagne de troubles digestifs : vomissements, diarrhée, de température, et ces trois auteurs attribuent la cause de l'ictère à l'intolérance pour le lait de vache. Argument en faveur de cette hypothèse : ils ont vu réapparaître cet ictère, accompagné de son cortège de troubles digestifs, à chaque tentative de réalimentation par le lait de vache pris en nature ou sous des formes diverses : lait condensé, lait sec. Cependant, à cause de la température, on peut se demander si cet ictère n'est pas simplement dû à une toxi-infection banale, colibacillaire ou autre, d'origine intestinale, ayant pour cause déchaînante les troubles digestifs consécutifs à l'alimentation lactée mal tolérée.

En dehors de la période qui correspond à l'ictère idiopathique, c'est-à-dire en dehors des quinze premiers jours de la vie, l'ictère toxi-infectieux bénin est exceptionnel chez le nourrisson. Nous n'avons pu retrouver dans la littérature qu'une seule observation chez un enfant de cinq mois, dont l'ictère a guéri complètement en trois semaines.

Dans tous les cas, le pronostic est bon, et la guérison est habituelle. Le diagnostic peut présenter quelques difficultés au début, à cause de l'ictère idiopathique. En faveur de l'ictère infectieux bénin plaideront : l'intensité de la coloration de la peau et des muqueuses, la teinte jaune verdâtre plutôt que jaune orangé, la coloration d'emblée de tout le tégument, l'absence de la phase d'érythrodermie préictérique et surtout la chlorurie, les troubles digestifs et généraux. Le diagnostic, avec les autres formes d'ictère qui pourraient prêter à confusion, sera étudié avec celui des ictères toxi-infectieux graves du premier âge.

2° L'ictère toxi-infectieux à forme grave s'accompagne d'une série de symptômes que l'on retrouve dans la plupart des observations, quel que soit le point de départ de l'infection et le germe en cause. Ces symptômes varient seulement dans leur intensité, et, suivant celui qui prédomine, on a voulu créer des formes cliniques de la maladie.

Cette affection peut débiter à une période quelconque du premier âge; en général, elle apparaît précocement, dans les trois premiers jours de la vie, et d'emblée elle se caractérise par un ictère très net. Dans plusieurs cas cependant, l'ictère n'est apparu que tardivement : au vingt-troisième jour (Charrin), entre 1 et 2 mois dans deux des observations que nous reproduisons à la fin de cette thèse.

Le mode de début est variable : tantôt ce sont l'agitation, quelques vomissements, quelques convulsions légères qui témoignent de l'infection; tantôt ce sont des accès de cyanose qui ouvrent la scène. Mais, quel que soit le mode de début, l'ictère ne tarde pas à s'installer, et l'on peut alors observer tous les symptômes de la période d'état.

L'ictère se présente sous des teintes différentes, dont chaque auteur a voulu donner une description spéciale. C'est un ictère foncé, bronzé, dont la teinte recouvre tous les téguments et colore nettement les sclérotiques. S'il y a coexistence d'accès de cyanose, cette coloration devient particulièrement foncée au niveau des extrémités des membres,

aux lèvres, aux oreilles, au nez, c'est-à-dire aux endroits où la cyanose prédomine. Cette teinte particulière a valu à la maladie les noms de « maladie bronzée » (Laroyenne et Charrin), de « cyanose ictérique pernicieuse » (Winckel), « d'ictère noir » (Liouville); pour Bar, elle serait analogue au ton « vieux cuivre jaune fond chaudron de certains tableaux hollandais ».

Les troubles digestifs sont toujours très marqués; il y a des vomissements, du ballonnement avec sensibilité de l'abdomen; les selles sont fréquentes, diarrhéiques, souvent fétides, mais fortement colorées en général. A la période terminale, au contraire, les matières peuvent devenir très pâles, décolorées, presque mastic.

Le foie est augmenté de volume et déborde nettement les fausses-côtes dans la majorité des cas. L'hypertrophie modérée de la rate est presque constante.

Les urines sont peu abondantes, fortement colorées, car elles laissent sur les langes des taches brun-verdâtre. Les recherches chimiques montrent la présence d'albumine, d'urobiline; la réaction de Gmelin y est fortement positive. L'examen microscopique du sédiment urinaire décèle des hématies, des leucocytes, des cylindres variés.

Ces signes urinaires, qui correspondent à ceux d'une néphrite aiguë, témoignent d'une atteinte rénale importante. Dans les cas très graves, après l'oligurie, peut s'installer une anurie complète, tenace, précédée ou non d'une phase hématurique. Aussi peut-on dire que la néphrite est une des caractéristiques cliniques de la maladie.

Les troubles de l'état général sont constants et importants; l'enfant, morne et abattu, maigrit rapidement; son poids peut ainsi tomber bien au-dessous de celui de la naissance. Les bruits du cœur deviennent imperceptibles, le poulx de plus en plus mou, en même temps que peut s'installer une dyspnée *sine materia*. La température est très variable; au début, quand la maladie frappe un enfant bien constitué, elle peut atteindre 40 degrés et, en général, elle

s'abaisse dans les jours suivants pour être au-dessous de la normale au moment de la mort. Chez les prématurés et les débiles, il n'y a pas de poussée fébrile, l'affection évolue avec une hypothermie de plus en plus marquée jusqu'à l'issue fatale.

Les signes nerveux, dont l'intensité est en rapport avec le degré de l'atteinte rénale, sont aussi très importants. A l'agitation du début fait suite une torpeur, une somnolence qui peut aller jusqu'au coma terminal, mais pendant toute la maladie, les convulsions avec crise de cyanose sont fréquentes. Ces signes nerveux, analogues à ceux que l'on retrouve dans l'hyperazotémie, concordent avec les signes urinaires précédemment décrits. L'ensemble de ces signes montre l'importance de l'insuffisance rénale, qui vient s'ajouter à l'insuffisance hépatique pour constituer le syndrome de l'ictère toxi-infectieux grave. Cette insuffisance rénale, qui est pour beaucoup dans la gravité du pronostic, différencie nettement les formes graves des formes bénignes des ictères toxi-infectieux.

Les autres complications les plus fréquentes sont les hémorragies, et parmi ces dernières, celle qui a le plus frappé l'attention est l'hématurie. Cette hématurie, constante au microscope, est d'abondance très variable cliniquement et contribue à la coloration foncée des urines. Outre les hématuries, les hémorragies les plus fréquentes siègent au niveau du tube digestif, donnant lieu aux hématomèses et au méléna, au niveau de l'ombilic, des fosses nasales, des conduits auditifs. Dans de nombreux cas, elles sont multiples et viennent, par leur importance, aggraver encore le tableau si tragique de la maladie.

En même temps ou avant les hémorragies, peut s'installer un syndrome purpurique. Il se présente soit sous forme de pétéchies discrètes, soit sous forme d'un piqueté hémorragique disséminé sur une grande partie des téguments et, parfois, il est représenté par de grands placards livides recouvrant une large surface du corps.

Dans tous les cas, la durée de la maladie est très courte, l'évolution se fait le plus souvent en quatre à cinq jours.

On a distingué de nombreuses formes cliniques suivant la porte d'entrée de l'infection, le germe en cause, la prédominance de tel ou tel symptôme. C'est ainsi que les auteurs ont distingué les formes ombilicales et intestinales de la maladie, les ictères streptococciques et colibacillaires, les formes avec cyanose, les formes rénales hématuriques. En réalité, il ne semble pas que ces formes soient très nettement différenciées, car dans tous les cas existe un processus d'hépatonéphrite d'intensité variable.

II. — Pronostic.

Le pronostic est extrêmement grave; la mortalité dépassait neuf dixièmes des cas dans les descriptions anciennes, seuls Lesage et Démelin ont vu guérir la moitié de leurs malades; il faut dire que, dans leurs cas de guérison, l'affection se présentait sous forme d'un ictère assez léger avec quelques troubles digestifs, et ces observations paraissent entrer dans le cadre des ictères toxi-infectieux bénins. Dans tous les cas moins anciens que nous avons relevés, la maladie s'est terminée par la mort des nourrissons.

III. — Diagnostic.

Le diagnostic des ictères toxi-infectieux graves du premier âge peut présenter pas mal de difficultés. Connaissant les caractères de cette affection que nous venons d'étudier, c'est-à-dire : ictère foncé, accès de cyanose, troubles digestifs, signes urinaires, symptômes nerveux, altérations de l'état général, hémorragies graves, il y aura lieu de la distinguer des maladies qui, dans le premier âge, peuvent présenter quelques-uns de ces symptômes.

L'ictère idiopathique ou ictère simple des nouveau-nés est extrêmement fréquent; il ne s'accompagne jamais de troubles digestifs ou des signes généraux, et encore moins des hémorragies graves de l'ictère infectieux. Il apparaît en général le deuxième ou le troisième jour de la vie, précédé d'une phase pendant laquelle la peau est nettement rouge (période d'« érythrodermie ictérogène » de Moussous). Sa teinte, à la phase ictérique, est plutôt orangée ou bistre que jaune citron ou jaune verdâtre, et elle n'atteint les sclérotiques que d'une manière inconstante, tardive et légère, même dans les ictères les plus intenses. Le caractère différentiel le plus important consiste dans le fait que les urines restent claires et ne présentent pas la réaction de Gmelin. Enfin, cet ictère guérit constamment du septième au quinzième jour sans laisser de traces. Cela est tellement vrai que Marfan n'hésite pas à affirmer que « tout ictère qui persiste après le quinzième jour n'est pas un ictère physiologique ». Ce n'est guère que la forme bénigne de l'ictère toxi-infectieux, qui pourrait être prise pour un ictère idiopathique à un examen un peu superficiel.

L'ictère toxi-infectieux bénin ne prêterait guère à confusion avec la forme grave du fait de l'absence des signes urinaires caractéristiques, des signes généraux importants et des hémorragies. Cette forme bénigne est du reste exceptionnelle, et si l'erreur est possible au début même de l'affection, l'évolution ne tarde pas à affirmer le diagnostic.

Après l'ictère idiopathique, la forme d'ictère la plus fréquente dans le premier âge est sans contredit l'ictère hérédosyphilitique. Cette forme ressemble beaucoup à l'ictère par infection septique grave, et fréquemment on a pris et traité une jaunisse par infection septique comme une manifestation de la syphilis héréditaire. En présence d'un ictère grave, même quand la syphilis ne paraît pas évidente, c'est une raison de fréquence qui, avant toute autre, fait porter le diagnostic d'ictère hérédosyphilitique. Cet ictère survient plutôt chez des prématurés, des débiles à l'aspect vieillot

avec leur peau ridée paraissant trop large; l'examen de ces enfants peut révéler des signes ou des stigmates de la syphilis héréditaire tels que pemphigus palmo-plantaire, coryza, syphilides cutanées, rhagades des lèvres ou de l'anus, gros foie et surtout grosse rate, ganglions épitrochléens, maladie de Parrot, etc... L'interrogatoire des parents peut aussi rendre service en faisant découvrir quelques signes de présomption : lors des grossesses antérieures, la mère a pu présenter soit des avortements spontanés répétés et allant de plus en plus près du terme, soit de l'hydramnios, soit encore des fœtus morts et macérés. Si la syphilis est ignorée ou inavouée par les ascendants, il y aura lieu de pratiquer dans leur sang, comme du reste chez l'enfant, une réaction de Bordet-Wassermann. Il faut bien savoir cependant que l'on peut rencontrer dans le premier âge des ictères dus à la syphilis alors que cette dernière ne se manifeste par aucun signe. Ce sont surtout ces cas qui prêteront à confusion. Si l'apyrexie plaide en faveur de la syphilis, nous savons qu'elle n'a pas une valeur absolue, puisqu'elle se rencontre aussi dans les ictères par infection septique. On trouve en outre, dans ces infections septiques, des signes urinaires de néphrite (albuminurie, cylindrurie, hématurie) et des signes sanguins (leucocytose polynucléaire importante et, beaucoup plus rarement, hémoculture positive). Ce sont donc les examens de laboratoire qui, plus que la clinique, viendront éclairer le diagnostic.

Il est des cas pourtant dans lesquels la coexistence de la syphilis et de l'infection septique paraît exister (observations de Bar et Rénon, de Ribadeau-Dumas, Chabrun et Rouques). Quelle est alors l'infection ictérogène ? Il est bien difficile de conclure. C'est encore l'examen du sang et des urines qui pourra nous donner une présomption sur l'origine de l'ictère, ainsi que le traitement spécifique pierre de touche.

Les autres variétés d'ictère qui peuvent prêter à confusion sont beaucoup plus rares.

L'ictère par oblitération congénitale des voies biliaires peut apparaître dès la naissance, c'est exceptionnel; il ne se montre le plus souvent que dans les huit premiers jours et parfois même beaucoup plus tard. Il est caractérisé par la teinte progressive de la peau, qui passe du jaune citron au vert olivâtre, et surtout par la décoloration complète des matières et l'hypertrophie hépatique qui augmente jusqu'à la mort. La durée de cet ictère est toujours plus longue que celle de l'ictère toxi-infectieux grave. En résumé, l'ictère par oblitération congénitale des voies biliaires diffère assez nettement, par ses signes et son évolution, de l'ictère toxi-infectieux.

Il n'en est pas de même de l'ictère familial et de l'ictère nucléaire, qui, bien que très rares, se présentent avec le même tableau clinique que l'ictère infectieux grave. Le diagnostic est alors impossible en l'absence d'ictère chez les enfants antérieurs. Dans le cas d'ictère nucléaire, seul l'examen anatomo-pathologique viendra éclairer le diagnostic.

Nous ne mentionnerons que rapidement la cyanose surajoutée à un ictère idiopathique intense, qui, par la teinte foncée de la peau, pourrait faire penser à un ictère infectieux grave. Mais, dans ces cas-là, les signes cardinaux de l'ictère infectieux grave sont absents et l'examen peut révéler des symptômes de malformations cardio-vasculaires congénitales.

Retenons de cet exposé les conclusions suivantes :

L'ictère toxi-infectieux grave peut être confondu : avec l'ictère hérédosyphilitique, c'est l'erreur la plus fréquente, avec l'ictère grave familial et l'ictère nucléaire, qui sont exceptionnels. Dans tous les cas de diagnostic difficile, des signes urinaires de néphrite, une polynucléose seront en faveur de l'ictère toxi-infectieux non syphilitique.

Le diagnostic de la porte d'entrée de l'infection est le plus souvent impossible; en dehors de lésions nettes du côté de l'ombilic ou des téguments, on en sera réduit à se contenter d'hypothèses plus ou moins défendables.

TRAITEMENT

La preuve de l'existence d'ictères toxi-infectieux non syphilitiques dans le premier âge étant établie, il est évident que toutes les mesures susceptibles d'éviter l'infection, à cette période de la vie, entreront dans la prophylaxie de la maladie. Cette prophylaxie a fait ses preuves puisque cette catégorie d'ictère paraît sur le point de disparaître. Elle consistera dans l'observation stricte des règles de l'asepsie et de l'antisepsie tant au moment de l'accouchement que lors des pansements du cordon. Tous les linges servant à l'habillement du nouveau-né devront être d'une propreté minutieuse; en dehors de l'alimentation au sein, une stérilisation rigoureuse de tout ce qui peut toucher à la nourriture de l'enfant sera de mise.

Nous n'insisterons pas sur ces règles d'hygiène générale qui constituent, sans doute, la raison la plus importante et la moins discutée des progrès de la médecine.

Des faits de découverte plus récente ont montré que certains nourrissons présentaient une intolérance singulière, inexplicable pour certains aliments. Il conviendra alors, après une période de tâtonnements, de faire disparaître de l'alimentation de ces nourrissons toutes les substances nocives, génératrices de troubles gastro-intestinaux graves et susceptibles, dans certaines conditions, de causer des ictères; ictères dont la pathogénie est encore mal connue, mais dont on ne peut à coup sûr, rejeter la nature toxi-infectieuse.

Que faire en présence d'un ictère toxi-infectieux grave déclaré ? La rareté des cas actuels n'a pas permis aux thérapeutes d'établir un traitement nettement codifié.

S'il nous arrivait un jour de nous trouver en présence d'un cas analogue à celui qui nous a fait choisir le sujet de notre thèse, nous pourrions, *a priori*, lui appliquer le traitement des hépato-néphrites graves.

Nous ferions mettre l'enfant au sein de la mère ou d'une nourrice; nous lui ferions donner des tisanes diurétiques, des lavements froids, des bains tièdes, au besoin des toni-cardiaques et des injections sous-cutanées de sérum physiologique. S'il y a des menaces d'anurie on pourra installer un goutte à goutte rectal de sérum glucosé isotonique, ou même injecter du sérum glucosé hypertonique dans le sinus longitudinal supérieur. En présence d'hémorragies, les injections sous-cutanées de sérum gélatiné ou mieux les transfusions sanguines intrasinusales pourront être pratiquées.

Si l'on a pu identifier ou simplement soupçonner assez fortement la nature du germe en cause, les sérums correspondants méritent d'être essayés; dans notre observation on aurait pu faire appel, si l'on avait connu avant la mort l'infection streptococcique, au sérum antistreptococcique (sérum de l'Institut Pasteur ou sérum de Vincent). Enfin, dans la plupart des cas, l'immuno-transfusion, méthode d'application relativement récente, mais dont la vogue ne cesse de croître en thérapeutique infantile, pourra être tentée.

Malheureusement, dans les rares cas que l'on peut encore observer de nos jours, la difficulté du diagnostic et l'allure foudroyante de la maladie ne permettent, en général, que d'ébaucher ce traitement étiologique dont l'efficacité, du reste, n'est pas absolument prouvée.

OBSERVATIONS

I. — Ictères toxi-infectieux bénins.

OBSERVATION I (Résumée).

(WIELAND.)

Un enfant, au sixième jour de la naissance, est dans un état menaçant à cause de vomissements et d'un ictère grave imminent. L'enfant, mis jusqu'alors à l'eau de riz à cause de l'angoisse au lait, est mis sans tarder au lait de femme. Il se rétablit. A l'addition au régime de lait de vache, il perd du poids, présente de l'ictère, de l'augmentation de volume du foie et de la rate. Restauration avec le lait de femme. L'allaitement mixte détermine un arrêt de croissance, de la tuméfaction du foie, de l'albuminurie, une diminution de résistance des érythrocytes au sang normal. D'autres essais sont également malheureux. L'enfant perd peu à peu cette réactivité anormale. A neuf mois, il n'a plus rien de notable.

OBSERVATION II (Résumée).

(CIAGGO-GARZON.)

Ictère toxi-infectieux aigu chez un nourrisson de cinq mois.

L'ictère infectieux primitif fréquent dans la deuxième enfance est exceptionnel chez le nourrisson, c'est ce qui donne de l'intérêt à ce cas, survenu à la suite de vomissements chez un enfant à l'allaitement mixte, exempt de syphilis, de tuberculose et de tout antécédent morbide.

Evolution en trois semaines et guérison complète.

OBSERVATION III.

(BOISSERIE-LACROIX et G. PÉRY.)

Ictère du nouveau-né et intolérance d'emblée au lait de vache.

Yves, né le 27 février 1930, à terme, après une grossesse normale. Deuxième enfant; une sœur âgée de deux ans, bien portante, tolérante au lait maternel et au lait de vache. Il n'y a pas d'arthritisme familial. Signalons une tante maternelle intolérante (?) au lait de vache.

Poids de naissance, 3 kg. 780. Bel enfant robuste et sain. Pour des raisons non médicales, l'enfant est alimenté au lait de vache (lait municipal); à partir du deuxième jour, on lui donne les rations ordinaires de lait de vache bouilli : ictère léger, qui commence au troisième jour et est pris à ce moment pour de l'ictère banal des nouveau-nés; selles glaireuses avec quelques grumeaux. Les vomissements ne commencent que vers le cinquième jour : à ce moment, l'ictère n'a cessé d'augmenter et l'enfant maigrit. Addition de Kymosine et de citrate de soude, sans action. Le sixième jour, état grave : selles glaireuses et grumeleuses très fréquentes, vomissement à chaque biberon, cris plaintifs, figure émaciée, érythème fessier érosif.

On décide de remplacer le lait de vache par du Dryco (additionné de Kymosine et sucré au Nutromalt) : aucune amélioration sensible. Les troubles digestifs persistent, l'ictère est des plus nets (jaunisse des téguments, conjonctives jaunes, urines tachant le linge, selles colorées, foie gros et sensible). L'amaigrissement s'accroît : le 13 mars (quatorzième jour) l'enfant ne pèse plus que 3 kg. 020 (perte de 760 grammes); il a un aspect souffreteux, figure ridée, yeux excavés, extrémités froides, vomissements continuels.

Ces phénomènes paraissant des plus alarmants : la mère, qui a encore un peu de lait, essaie de mettre l'enfant au sein : suppression absolue de tous autres aliments; pour compléter les tétées, minimales au début (toutes les heures et demie), l'on donne seulement de l'eau bouillie sucrée.

En quelques jours, l'ictère, les vomissements, disparaissent; les selles prennent l'aspect normal; la courbe du poids remonte et, vers le vingtième jour, la lactation maternelle étant redevenue normale, l'enfant augmente de 35 à 40 grammes en moyenne par jour.

Le 8 avril (quarantième jour), devant l'insistance de la famille, essai très prudent de lait condensé (un cinquième de cuillerée à café dans 50 cc. d'eau) : coliques, vomissement précoce; dans les heures qui suivent, ictère très net, fièvre (38 degrés), plusieurs selles verdâtres, grumeleuses. Le lait condensé est naturellement abandonné, et, après une courte diète hydrique, l'enfant, remis au sein, reprend son euphorie habituelle.

Durant une période où nous ne suivons pas l'enfant, sur les conseils d'un médecin, le 27 juillet, essai de lait sec (Dryco), et le 21 octobre, essai de lait de vache stérilisé (Néos), toujours à très petites doses. A chaque biberon, vomissement dans l'heure qui suit, ictère, fièvre, selles verdâtres. Ces tentatives fatiguent beaucoup le bébé; le 21 octobre, avant la prise du lait de vache, il pesait 8 kg. 270 et le surlendemain 7 kg. 980.

Aussi avons-nous décidé de renoncer à tout aliment contenant du lait de vache. La lactation maternelle diminuant peu à peu, nous avons complété les tétées avec du bouillon de légumes et de viande, des purées, des légumes verts, des pâtes, des compotes, des bananes, des bouillies d'aleurone; à 10 mois, jus de viande et jaune d'œuf tous les jours. L'enfant, qui supporte admirablement ces divers modes d'alimentation (y compris le beurre), est actuellement (11 mois) un magnifique bébé, grand et fort, avec 6 dents et pesant 8 kg. 900.

OBSERVATION IV.

(BOISSERIE-LACROIX et G. PÉRY.)

Ictère du nouveau-né et intolérance d'emblée au lait de vache.

Enfant né à terme, dans de bonnes conditions, une sœur bien portante et tolérante au lait de vache. Vers le cinquième jour, la mère présentant une lactation insuffisante, on adjoint à chaque

tétée de petites prises de lait de vache bouilli. Très rapidement, apparition de selles verdâtres, grumeleuses, vomissements, sub-ictère^s, amaigrissement, élévation de température.

Le lendemain, ictère plus accusé : urines tachant le linge en brun; foie gros, rate normale; selles fréquentes, verdâtres, avec grumeaux blancs. On suspend le lait de vache, mais les tétées étant très insuffisantes (10 à 15 grammes), on les fait compléter avec du babeurre (kymosine, citrate de soude). En outre, bien qu'il n'y ait aucun soupçon de spécificité, l'on institue par prudence un traitement antisypilitique (frictions d'onguent napolitain). Aucune amélioration : l'enfant maigrit, se cachectise avec une rapidité effrayante; aspect simiesque, cris plaintifs, fièvre, extrémités refroidies. L'ictère est accusé, le foie gros.

Au huitième jour, devant l'imminence du péril, mise au sein d'une nourrice, qui complète les tétées de la mère. Tous les phénomènes pathologiques disparaissent alors aussi vite qu'ils ont apparu : en quelques jours, le teint devient normal, les selles bonnes, l'enfant engraisse à vue d'œil. Naturellement, tout traitement spécifique est interrompu.

Un mois après, essai très prudent de lait sec : l'enfant paraît supporter le premier biberon, comprenant quelques décigrammes de poudre, mais il vomit abondamment après le second biberon (quelques décigrammes) et paraît alors rejeter tout le premier repas indigéré; syncope, réapparition d'ictère, fièvre, selles vertes glaireuses. On cesse le lait sec.

Trois semaines après, essai très prudent de lait de vache bouilli (quelques gouttes à une demi-cuillerée à café) suivi d'accidents analogues. A noter qu'entre ces essais l'enfant augmente admirablement aux seins de sa mère et de sa nourrice.

Vers le huitième mois, une tentative, très lente et très prudente de désensibilisation avec du lait condensé réussit, et l'enfant peut être mis sans inconvénient à un régime mixte (lait condensé et nourrice).

II. — Ictères toxi-infectieux à forme grave.

OBSERVATION V.

(Marcel LABBÉ.)

*Erysipèle du nouveau-né. — Infection ombilicale. — Ictère.
Streptococcie généralisée. — Mort.*

Un enfant nouveau-né est amené aux Enfants Assistés pour un érysipèle de la paroi abdominale avec fièvre et teinte subictérique.

Les jours suivants, l'érysipèle s'étend et recouvre la paroi abdominale jusqu'au-dessus de l'ombilic, les bourses et la partie supérieure des cuisses. L'ictère s'accroît.

Après cinq jours de maladie, l'enfant meurt d'infection généralisée.

Examen bactériologique. — L'ensemencement du sang de la veine temporale, fait dix heures avant la mort, a donné des cultures pures de streptocoques.

L'ensemencement, quatorze heures après la mort, de la peau du scrotum, de la sérosité de la paroi abdominale, du poumon, de la rate, du foie, du rein, des ganglions de l'aîne, du liquide céphalo-rachidien et du sang du cœur a donné des colonies pures de streptocoques.

Ce streptocoque isolé, cultivé dans le bouillon et inoculé à la dose de 1/4 de centimètre cube dans la veine de l'oreille d'un lapin adulte, le fit périr en trois jours avec un érysipèle de l'oreille et une infection généralisée.

Autopsie. — La paroi abdominale est infiltrée de sérosité. La veine ombilicale est entourée d'un œdème séro-purulent et remplie d'un liquide puriforme. Le foie est énorme, pèse 220 grammes; il est très foncé, brun jaunâtre, parsemé de taches violacées, hémorragiques, qui sont surtout abondantes le long des grosses branches de la veine porte. La rate est grosse. Les ganglions lym-

phatiques inguinaux et axillaires sont très volumineux. Les bases des deux poumons sont très congestionnées.

Examen histologique. — Les coupes de foie ont porté sur le hile et sur les parties éloignées du hile.

1° *Au hile.* — Le tissu conjonctif est enflammé, rempli de globules de pus, de noyaux déformés, de fibrine, de globules sanguins libres et de capillaires congestionnés. On y rencontre les gros vaisseaux artériels, veineux et lymphatiques.

La veine porte est obstruée par un caillot fibrineux. Elle ne présente pas de lésions d'endo ni de périphlébite. Les principales branches sont également remplies de caillots, leurs tuniques présentent des capillaires sanguins très congestionnés et des capillaires lymphatiques bordés de cellules.

Les gros vaisseaux lymphatiques sont remplis de cellules lymphatiques. Sur des coupes colorées par la méthode de Weigert, on voit des streptocoques très abondants. Ils se répartissent particulièrement autour des vaisseaux sanguins, auxquels ils forment une véritable couronne, et dans l'intérieur des vaisseaux lymphatiques. On en trouve quelques-uns dans le sang de la veine porte et de l'artère hépatique.

Le parenchyme hépatique voisin du tube est altéré.

Les capillaires sanguins sont très dilatés et les travées hépatiques s'atrophient par pression; quelques-unes même sont rompues et réduites à des moignons; en certains points, il existe de véritables hémorragies intraparenchymateuses. Ces travées sont formées de cellules nécrosées : le protoplasma est trouble et ne se colore plus par la thionine, le noyau ne se colore par aucun réactif.

2° *Dans le reste du foie.* — Au niveau des espaces portes, l'artère hépatique est atteinte d'endartérite; la prolifération de la paroi interne va même parfois jusqu'à l'oblitération complète.

Les branches de la veine porte sont atteintes de lésions variables : les unes présentent de l'endophlébite, la plupart sont simplement oblitérées par des caillots fibrineux. Les vaisseaux lymphatiques sont très dilatés et remplis de cellules lymphatiques. Les canaux biliaires sont normaux.

Le tissu conjonctif de l'espace porte n'est pas infiltré de cellules embryonnaires. Dans un espace porte, se voit une hémorragie qui a écarté les faisceaux conjonctifs et rompu le canal biliaire.

Le parenchyme hépatique présente des capillaires sanguins très dilatés; le maximum de la congestion se trouve autour des veines sushépatiques. En quelques points, on retrouve des hémorragies.

Les travées hépatiques sont atrophiées par pression, mais les cellules ne sont pas dégénérées.

Les veines sushépatiques sont très dilatées, quelques-unes ont une paroi un peu épaissie.

Les streptocoques existent dans les capillaires sanguins; ils sont surtout abondants le long des parois; peut-être même quelques-uns sont situés dans les capillaires lymphatiques qui existent entre les capillaires sanguins et les cellules hépatiques.

Les reins sont congestionnés; ils ne présentent pas d'altérations épithéliales.

La rate est congestionnée, les corpuscules de Malpighi sont sains; on retrouve des streptocoques dans les capillaires et les mailles de la pulpe.

Les ganglions de l'aine sont extrêmement congestionnés. Les follicules et les sinus sont en général peu altérés. Quelques follicules sont envahis par de nombreux streptocoques et présentent une nécrose des cellules lymphatiques.

OBSERVATION VI.

(MARIO FLAMINI.)

Un cas de septicémie des nouveau-nés avec ictère.

Il s'agit d'un enfant né à terme de parents sains. Rien du côté héréditaire. L'accouchement fut normal. Quatre jours après la naissance, le nouveau-né commença à être agité, et presque en même temps apparut un léger ictère, qui s'accrut les jours suivants. Les selles devinrent vertes, diarrhéiques et plutôt fréquentes. Vers le sixième ou le septième jour après la naissance,

la mère s'aperçut d'une ulcération que l'enfant avait au niveau de la voûte palatine; cette ulcération était aussi grande qu'un petit pois, recouverte d'exsudat blanc jaunâtre, et guérit rapidement les jours suivants. La mère souffrit pendant une période d'environ douze jours et, depuis les premières tétées de l'enfant, d'une rhagade peu étendue au mamelon gauche. Après la chute du cordon ombilical, la plaie se cicatrisa lentement, et il se manifesta un suintement de sang qui dura quelques jours. Deux ou trois jours après la chute du cordon, les urines devinrent d'une couleur jaune verdâtre, qui tachait fortement le linge. L'ictère alla en augmentant lentement et graduellement. Vers le trentième jour après la naissance, une tuméfaction dure, aux bords indistincts et de la grosseur d'une noix, apparut du côté gauche de la nuque. Les jours suivants, cette tuméfaction augmenta de volume jusqu'à atteindre la grosseur d'une mandarine, avec limites bien distinctes, consistance dure et profondément fluctuante. La peau qui la recouvrait apparaissait tendue et devint peu à peu d'une couleur noir rougeâtre, ecchymotique. Environ cinq à six jours après l'apparition de cette tuméfaction, il se manifesta un gonflement diffus à la partie gauche du scrotum, et la peau correspondante devint, après quelques jours, d'une couleur noire ecchymotique. Presque en même temps, une grosse tache ecchymotique apparut au niveau de la région gauche du dos. L'enfant fut reçu dans la clinique le 7 avril, à l'âge de 44 jours; à cette époque, on notait : dépérissement très apparent, agitation, couleur ictérique très évidente de la peau et des sclérotiques, absence de fièvre. Le foie apparaissait à la palpation agrandi et induré. Son bord inférieur atteignait sur la ligne mamillaire droite environ un travers de doigt au-dessous de l'ombilic. On pratiqua une ponction exploratrice de la tuméfaction du cou, et on en retira du sang noir, qui ne se coagula pas spontanément.

Les cultures en gélose et en bouillon que l'on obtint de ce sang développèrent d'abondantes colonies de staphylococcus aureus. Les urines, d'un coloris ictérique, mirent en évidence, par la réaction de Gmelin, une abondante quantité de pigments biliaires; urobilinurie. L'examen du sang, fait le 16 avril, donna comme

résultat : hématies, 1.600.000; leucocytes, 7.500. Hémoglobine, 33 p. 100. La formule leucocytaire mit en évidence une supériorité tranchée de polynucléaires. Pendant le séjour dans la clinique, l'enfant fut presque toujours apyrétique. Il présenta seulement de temps en temps des réactions fébriles fugaces, mais, dans les derniers jours de sa vie, du 14 au 19 avril, la température s'éleva d'une façon intermittente jusqu'à atteindre 39° 5. L'hématome du cou fut piqué plusieurs fois pour en extraire le sang, afin de diminuer la pression dans laquelle se trouvaient les tissus externes qui menaçaient de s'ulcérer. A la ponction de l'aiguille se formait toujours un écoulement de sang qui durait longtemps. Deux ou trois fois, à de longs intervalles, l'enfant vomit un liquide couleur marc de café. De temps en temps, il émit des excréments mêlés de sang rutilant. L'enfant mourut le 20 avril (âgé de 57 jours) avec des symptômes de paralysie intestinale aiguë.

Environ une demi-heure après la mort, on fit la ponction du cœur et l'on en retira du sang, qui donna naissance à de très nombreuses colonies de *staphylococcus aureus*. Pour éprouver la virulence de ce germe, on fit une injection endoveineuse de 1 cc. de culture de bouillon de douze heures à un lapin de 820 grammes. Le lapin mourut dix heures après l'inoculation. Un second lapin de 730 grammes, inoculé avec un demi-centimètre cube de culture de bouillon de douze heures, mourut treize heures après.

L'autopsie, opérée vingt-quatre heures après, donna les résultats suivants : abdomen gonflé, météorique; anses intestinales tendues, absence de péritonite. L'estomac présentait une large suffusion hémorragique de la muqueuse, qui intéressait toute la petite courbure. Rien dans la muqueuse de l'intestin grêle. Au niveau de la dernière partie du côlon et du rectum, la muqueuse présentait de vastes suffusions hémorragiques. Le foie grossi, à surface lisse, d'une consistance augmentée, avait dans l'ensemble un coloris vert; qui à la surface de la section présentait dans quelques zones un coloris plus intense et dans d'autres un peu moins. Les lobules étaient visibles à l'œil nu; la veinule centrale apparaissait obscure; la zone des lobules était d'un coloris vert jaunâtre. Les canaux biliaires étaient normaux. L'examen microscopique

pique ne mit en évidence qu'une infiltration pigmentaire biliaire, plus accentuée dans quelques lobules et moins dans d'autres. Les cellules hépatiques étaient bien colorées et à limites distinctes. Il n'existait pas de traces évidentes de cirrhose.

La rate, légèrement grossie, d'un coloris obscur, présentait à la section les corpuscules de Malpighi très visibles.

Les reins étaient d'un coloris vert pâle jaunâtre, et les caractères de la dégénérescence graisseuse étaient en eux très évidents.

Au niveau du cœur, on notait le ventricule droit légèrement dilaté.

Au niveau de la branche descendante des deux coronaires, on notait une suffusion hémorragique de la grosseur d'un centime.

Le poumon droit présentait un abcès du lobe inférieur d'un diamètre d'environ 1 centimètre, de forme triangulaire, avec sa base sur la plèvre (infarctus pyohémique). Dans le poumon gauche, on notait aussi deux abcès semblables d'une grosseur un peu plus accusée, l'un au niveau du lobe supérieur, l'autre au niveau de l'inférieur. On remarqua, en outre, l'existence d'une pleurite séro-fibrineuse des deux côtés. Le cerveau présentait au niveau du lobe frontal gauche un dépôt de sang coagulé aussi grand qu'un œuf de poule; les parois de la cavité hématique étaient assez bien délimitées et légèrement teintées en jaune rougeâtre.

On fit une culture d'un des abcès pulmonaires, qui donna naissance à des colonies de *staphylococcus aureus*.

OBSERVATION VII.

(AUCHÉ.)

Ictère infectieux streptococcique du nouveau-né.

H.. (René), né le 22 décembre, est un enfant trouvé, sur les antécédents héréditaires duquel on est sans renseignements. Excessivement chétif, il ne prend pas le sein, est en hypothermie et, dès son arrivée à l'hôpital, le 22 décembre, il est mis en couveuse. Dans la couveuse où il est placé, était mort la veille un nouveau-né atteint d'érysipèle de la face. A son entrée, l'enfant présente

une teinte rougeâtre des téguments. Le lendemain, cette teinte devient violacée. L'enfant continue à ne pas prendre le sein; il est alimenté à la cuillère; il est toujours en hypothermie. Il a une selle verdâtre, foncée. L'ombilic ne présente rien d'anormal. Le 24 décembre, l'état est le même, mais un ictère apparaît, qui donne à la peau, antérieurement rouge violacé, une coloration grisâtre, un peu bronzée. Une selle présentant les mêmes caractéristiques que celles de la veille. Pas de vomissements. Pas de convulsions.

Le 25 décembre, l'état s'est considérablement aggravé, la peau a pris une teinte rougeâtre, bronzée, très accentuée. La teinte ictérique des conjonctives est très accusée. Dans la matinée, épistaxis et hématomèse. Pas de méléna. Une selle verdâtre. Hypothermie. Peu de temps avant la mort, apparition de plaques légèrement violacées sur les joues.

Mort dans la journée du 25 décembre.

Autopsie. — Faite le 26 décembre, moins de vingt-quatre heures après la mort. Peau très jaune. Plaques violacées sur les joues. Pas de lésions de la bouche. Arborisations vasculaires et plusieurs points ecchymotiques sur la muqueuse gastrique.

Foie : Dimensions normales. Mou. Rouge-brun foncé. Un peu de bile jaune verdâtre dans la vésicule. Pas de lésions des canaux biliaires extra-hépatiques.

Rate : Volume normal.

Reins : Volume normal, se décortiquent facilement. La substance corticale est rouge grisâtre. La substance médullaire est rougeâtre, elle présente de petits îlots et des stries foncées. Petite quantité d'urine très fortement ictérique dans la vessie, mais pas de sang.

Capsules surrénales : Normales; pas de foyers hémorragiques.

Poumons : Congestion des bases et des bords postérieurs.

Cœur : Rien sauf un peu de liquide séreux fortement ictérique dans le péricarde.

Ombilic et cordon ombilical : Ne présentent rien d'anormal.

Examen microscopique :

Foie : La disposition lobulée et trabéculaire du foie a presque partout complètement disparu.

Les espaces porto-biliaires présentent de la sclérose, qui augmente notablement leurs dimensions, réunissant parfois deux espaces voisins.

Congestion générale de tout l'organe et foyers hémorragiques extrêmement nombreux dissociant et disloquant complètement les cellules hépatiques.

Les capillaires sont extrêmement dilatés, rompus même très souvent.

Presque toujours, les cellules hépatiques contiennent quelques vésicules de graisse. Ailleurs, par suite de la dilatation des capillaires sanguins intralobulaires, les trabécules sont largement séparées, leurs cellules sont comprimées, déformées et souvent atrophiées. Le plus souvent, les cellules sont complètement disloquées, soit individuellement, soit par petits blocs de deux à trois. Enfin, en beaucoup d'endroits, les parois des capillaires sont rompues, le sang forme des nappes plus ou moins étendues, dans lesquelles on trouve, nageant au milieu des hématies, quelques cellules isolées ou réunies au nombre de deux ou trois. Dans ces régions, les cellules présentent des altérations considérables. Les unes sont seulement déformées et atrophiées. Beaucoup ont leur protoplasma fortement et irrégulièrement granuleux, et un noyau, peu coloré, réduit à quelques grains de chromatine. Dans d'autres, le protoplasma est presque opaque, et le noyau n'est plus représenté que par 3, 4 ou 5 grains irréguliers de chromatine.

Dans la lumière des capillaires sanguins intralobulaires existent un certain nombre de leucocytes polynucléés et quelques lymphocytes disposés de loin en loin en îlots. L'examen bactérioscopique permet de reconnaître, disséminés dans n'importe quel point des lobules, mais surtout, au niveau des nappes hémorragiques des microcoques arrondis, disposés nettement en courtes chaînettes dans les points où ils sont peu abondants, en petits amas dans les régions où ils sont le plus nombreux. Ils résistent à la décoloration par le procédé de Gram.

Reins : Lésions parenchymateuses localisées sur l'épithélium des tubes contournés et des branches montantes de Heule.

Lésions congestives et hémorragies nombreuses donnant micro-

scopiquement au rein l'aspect décrit sous le nom de tubulhémie. Or, ici les hémorragies sont presque partout interstitielles. On ne trouve des globules rouges que dans quelques capsules de Bowman et des granulations irrégulières, mais non des hématies dans de rares tubes collecteurs.

Après colorations spéciales, on trouve dans le parenchyme rénal les mêmes agents microbiens que dans le foie.

Rate : Congestion intense et foyers hémorragiques très nombreux.

Ensemencements : Les cultures faites avec le sang et la pulpe hépatique donnent des cultures pures de streptocoques. Les cultures faites avec le contenu de la veine ombilicale donnent de rares colonies de staphylocoques et de très nombreuses colonies de streptocoques.

Ces streptocoques ne troublent pas le bouillon, ne coagulent pas le lait et se disposent en longues chaînettes. Inoculés dans la veine marginale de l'oreille d'un lapin à la dose de 1/2 centimètre cube de culture en bouillon de deux jours, ils tuent l'animal en trois jours. En injection sous-cutanée, ils déterminent une rougeur érysipélateuse intense.

OBSERVATION VIII.

(FAIRISE et BONNET.)

Ictère grave d'origine ombilicale chez un nouveau-né.

L'enfant P... (Ernest), âgé de 3 semaines, est apporté le 3 décembre à la clinique. Cet enfant né avant terme (huit mois), très petit, a toujours eu du coryza, et son ombilic, depuis la chute du cordon, a toujours saigné légèrement. Nourri au sein par la mère, l'enfant est resté chétif, bien qu'il semblât boire avec appétit jusqu'à ces derniers jours. Depuis une semaine, il présente une teinte jaune prononcée des téguments. Il paraît continuellement somnolent, n'accepte plus le sein. Ces troubles sont accusés, surtout depuis le 29 novembre, date à laquelle l'enfant a vomi du sang. La nuit suivante, il aurait eu une hémorragie conjonctivale du

côté gauche. Ces hémorragies recommencent le 2 décembre, la mère consulte un médecin, qui conseille l'envoi à l'hôpital. Le petit malade, absolument immobile, ne criant plus, les yeux toujours clos, les membres inertes, a une respiration très faible, lente. Dès l'abord, on est frappé par la teinte jaune ictérique très marquée de la peau. La température est 36°5; le pouls est imperceptible.

Le bras droit et la région de l'épaule sont considérablement déformés. Le bras présente dans ses deux tiers supérieurs une tuméfaction notable, de couleur violacée, d'aspect ecchymotique. A la palpation, cette tuméfaction est dure, donne la sensation de crépitation sanguine comme un hématome et ne présente pas de battements. Il est impossible de faire glisser les couches cutanées et musculaires sur l'os, avec lequel elles semblent faire corps. Cette lésion se prolonge dans le creux axillaire et à la partie antéro-supérieure du thorax, jusqu'au mamelon droit. A ce niveau, la tuméfaction semble mobile sur le plan costal.

Les deux narines laissent écouler un peu de sang d'une façon tout à fait continue. Au niveau des deux commissures palpébrales des deux yeux, on constate également un petit coagulum sanguin. Dans le sillon interfessier, il existe un léger suintement de sang par une fissure de la peau. L'ombilic semble bien cicatrisé, son pourtour ne paraît pas enflammé. Au fond de la dépression ombilicale, peu rétractée, on voit sourdre continuellement une petite goutte de sang. Il n'y a au niveau de la cicatrice, aucun bourgeonnement anormal.

L'auscultation du thorax ne donne pas de renseignements; l'abdomen ne présente pas de ballonnement. La percussion dénote un foie assez gros, débordant nettement l'hypocondre. La rate n'est pas perceptible.

L'enfant ne s'alimente pas, mais on ne constate plus de vomissements de sang.

Le jour même de son entrée, on trouve dans ses langes environ 30 à 40 grammes de sang coagulé expulsé par l'anus.

Le lendemain, la teinte ictérique s'accroît. Les hémorragies oculaire, nasale, palpébrale, ombilicale, interfessière persistent. Au niveau de l'épaule et du bras gauche apparaît une lésion ecchy-

motique analogue à celle existant déjà à droite, mais moins prononcée. La respiration est de moins en moins perceptible, la température s'abaisse, et l'enfant succombe le soir sans avoir fait aucun mouvement.

L'examen nécropsique allait éclairer la nature et la pathogénie du processus.

Autopsie (résumée). — *Téguments* : jaune verdâtre.

Ombilic : Un peu saignant, non bourgeonnant.

Rate : grosse; 45 grammes, avec quelques suffusions sanguines à la surface.

Cœur : Trou de Botal et canal artériel perméables.

Veine ombilicale : Epaissie, parois hypertrophiées, liquide trouble dans la lumière.

Artères ombilicales : A gauche, volume d'un gros crayon, paroi épaisse, pus à l'intérieur. Artère droite normale.

Intestin : Sang coagulé à l'intérieur.

Foie : 130 grammes, couleur bronze antique. Ferme à la coupe.

Bras : Peau violacée, tissu musculaire du biceps hémorragique semblable à un hématome. Fusées purulentes sous les aponévroses et entre les muscles, qui paraissent blanchâtres, lardacés.

Pus dans l'articulation scapulo-humérale, cartilages dépolis, rouges, synoviale rouge enflammée.

Méninges : Très jaunes, liquide sanglant dans le ventricule latéral droit.

Histologie. — *Artère ombilicale gauche* : Paroi interne ressemble à paroi d'abcès. Tuniques moyennes et externes infiltrées de leucocytes. Pus à l'intérieur. Cocci Gram positif : aspect du staphylocoque.

A droite : Quelques lésions d'endartérite avec nombreux microbes arrondis.

Veine ombilicale : Petits thrombus suppurés à l'intérieur. Ilots d'infiltration leucocytaire dans la paroi. Véritables petits abcès dans l'adventice. Nombreux microbes type staphylocoques.

Cicatrice ombilicale : Nombreux abcès microscopiques à staphylocoque dans le derme et le tissu conjonctif sous-cutané.

Foie : Espaces portes hypertrophiés, tissu de sclérose abondant,

vaisseaux atteints d'endo-périvascularite. Infiltration leucocytaire très accusée autour des ramuscules portes. Le sang des vaisseaux est riche en polynucléaires et en cocci. Les canalicules biliaires des espaces de Kiernan possèdent encore leur épithélium, ils contiennent souvent des particules verdâtres, de nature biliaire. Leur paroi ne paraît pas particulièrement lésée. Les cellules hépatiques forment des blocs opaques, un peu grenus, jaunâtres. Dans certaines, le noyau se colore encore bien, alors que dans la plupart on ne peut plus le mettre en évidence. Protoplasme coloré en violet lie de vin par l'hématéine, violemment fuchsinophile. Ces lésions cellulaires correspondent à la dégénérescence parenchymateuse. Quelques très rares cellules contiennent des grains d'hemosidérine, faciles à mettre en évidence par la réaction du bleu de Prussé. Certains éléments renferment des vacuoles ou des gouttelettes graisseuses. Entre les travées cellulaires du lobule et dans les travées elles-mêmes, on trouve des cellules rondes. Entre les cellules glandulaires, dans les canalicules intra-acineux, parfois dans les cellules mêmes, on rencontre des masses vert foncé, souvent assez volumineuses, de pigment biliaire.

Les veines sus-lobulaires ne présentent aucune lésion particulière. Entre les cellules hépatiques, dans ces éléments-eux-mêmes, dans les espaces conjonctifs, dans les vaisseaux, on trouve de nombreux amas microbiens présentant les caractères du staphylocoque.

La recherche du tréponema pallidum par la méthode de Levaditi est négative.

Rate : Trabécules plus développées que normalement. Follicules normaux. Macrophagie pigmentaire un peu exagérée.

Reins : Epithéliums des tubes partout tuméfiés, avec un protoplasma grenu, des noyaux souvent peu ou pas colorables. Les glomérules ne paraissent pas altérés. Quelques amas microbiens dans le tissu rénal, intra ou extra-vasculaires.

Intestin : Nappe hémorragique dans la muqueuse et la sous-muqueuse.

Ecchymoses brachiales : Accumulation de polynucléaires dont beaucoup ont leurs noyaux en pycnose. Hématies altérées. Fibres

musculaires présentant de la tuméfaction trouble ou des dégénérescences vacuolaires ou graisseuses.

Poumons : Quelques noyaux de bronchopneumonie; très abondants staphylocoques.

Conclusion. — Ictère grave par septico-pyohémie d'origine ombilicale (atteinte des éléments nobles du foie et du rein).

OBSERVATION IX.

(DUPÉRIÉ, MAUPETIT et DIGNAC.)

Ictère à évolution mortelle par hépato-néphrite chez un nourrisson porteur d'une ostéomyélite streptococcique d'un corps vertébral.

N... (Michel), âgé de 4 mois 1/2, entre à l'hôpital le 8 avril 1932, envoyé par un docteur de la ville parce qu'il présente un coryza suspect, avec écoulement fétide de l'oreille droite, un ictère avec, gros foie, grosse rate et des convulsions. La température rectale était de 37°5 au moment de la visite du médecin.

Cet enfant est né le 19 février 1932 à la Maternité de Pellegrin. Son père est bien portant. Sa mère, une primipare de 48 ans, avait eu une grossesse normale et ne présentait aucun antécédent pathologique. L'accouchement s'est terminé par un forceps dans l'excavation sans lésions périnéales. Après ce forceps appliqué pour lenteur de la période d'expulsion, l'enfant n'a pas été ranimé, il a simplement présenté de larges excoriations au niveau des points d'application du forceps, qui, légèrement infectées, ont dû être soignées une dizaine de jour. La délivrance a été naturelle demi-heure après l'accouchement; le rapport entre le poids du placenta (620 grammes) et celui de l'enfant (3 kg. 400) était normal.

Le troisième jour après l'accouchement, et malgré un traitement préventif au sulfarsénol de 12 centigrammes par jour pendant trois jours, la mère présente un frisson, et la température s'élève à 38°2 pour atteindre le lendemain 39°6. On porte alors le diagnostic d'endométrite, et la malade est transportée à l'isolement à Canolle, où elle a présenté pendant six jours une température en plateau entre 38°8 et 40 degrés. La fièvre a baissé ensuite progressivement, pour atteindre 37 degrés onze jours après l'accouchement. Pendant

la période fébrile la malade a reçu deux injections quotidiennes de septicémine intraveineuse. Elle sort de Canolle un mois après son accouchement, elle n'a cessé de nourrir son enfant, qui ne prend pas de poids et ne pèse que 3 kg. 300 à la sortie de l'isolement.

Malgré la négativité des examens cliniques et de laboratoire (réaction de Bordet-Wasserman négative dans le sang de la mère), on a fait à l'enfant deux injections de un quart, puis un demi-centigramme de sulfarsénol. La mère ayant quitté l'hôpital, tout traitement est cessé. On apprend seulement que quelques jours après sa sortie de l'isolement, cet enfant a présenté une suppuration de l'oreille droite; son état général, qui avait paru s'améliorer, s'est de nouveau altéré et deux jours avant son entrée à l'hôpital s'est installé un ictère. Les parents n'ont fait prévenir un médecin que lorsque l'enfant a présenté quelques convulsions.

A l'examen au cours de la visite du 8 avril, cet enfant présente un ictère de moyenne intensité, les conjonctives sont nettement jaunes ainsi que les téguments. Il crie et gémit par moments, comme un enfant qui souffre. Parfois, on note une convulsion tonique de quelques minutes de durée; ces convulsions sont assez espacées.

La température est de 35°5, le pouls imperceptible, le poids de 3 kg. 500.

L'abdomen est volumineux, tendu, difficile à déprimer et paraît douloureux dans toute son étendue; malgré cette tension, on perçoit le bord du foie qui descend à quatre travers de doigt au-dessous du rebord costal, sur la ligne mamelonnaire, et la rate qui paraît déborder de plusieurs centimètres.

On ne note aucune excoriation cutanée, simplement un coryza muco-purulent, dont l'ensemencement donnera des cultures de staphylocoques, et un écoulement de l'oreille droite; pas de rhagades au niveau de l'anus, ni aux commissures labiales; pas d'éruptions cutanées ni muqueuses; pas d'adénopathies suspectes. L'examen du cœur, des poumons, est entièrement négatif. Les selles sont peu colorées, les urines rares, très hautes en couleur, albumineuses; leur examen montre la présence de cylindres, d'hématies

et de leucocytes en très grand nombre, avec plus de trois grammes d'albumine. La réaction de Gmelin est positive.

Les temps de saignement et de coagulation sont normaux.

Les réactions de Bordet-Wassermann et de Meinicke sont négatives dans le sang. L'examen des frottis montre une leucocytose de 40 à 50.000, avec polynucléose très marquée : polynucléaires, 85 p. 100; mononucléaires, 8 p. 100; lymphocytes, 6 p. 100. On compte 4 hématies granuleuses par champ. Les globulins paraissent normaux.

La ponction lombaire révèle un liquide céphalo-rachidien hypotendu, limpide, mais fortement coloré en jaune. Pas de réaction cytologique appréciable à l'examen sur frottis, après centrifugation.

La mort de cet enfant survient le soir même de son entrée dans l'hypothermie (35°), après avoir présenté quelques convulsions.

A l'autopsie. — Pas de lésions ombilicales appréciables. On trouve à l'ouverture du cadavre un *foie gros* (190 grammes), régulier, sans périhépatite. Pas d'abcès et rien de particulier à la coupe. Il n'existe aucune cause intra ou extra-hépatique d'occlusion des voies biliaires. Pas de ganglions du carrefour sous-hépatique susceptibles de comprimer les voies biliaires, dont la dissection ne présente rien d'anormal : aucune malformation, ni dilatation, ni rétrécissement. La vésicule, de volume normal, contient une bile un peu pâle.

Pas d'ascite.

Pancréas : Il paraît normal, d'aspect jaune blanchâtre.

Rate : Elle est volumineuse (33 grammes) et présente quelques adhérences de périsplénite; le tissu splénique est ferme à la coupe.

Reins : Ils pèsent 27 et 28 grammes. Ils se décortiquent facilement et présentent un aspect ecchymotique à la coupe.

Surrénales : Elles pèsent 4 grammes chacune, elles sont intactes, la zone médullaire est hémorragique.

Cœur : Il a des dimensions et un aspect normal, légère dilatation du ventricule gauche.

Thymus : Normal à la coupe.

Poumon : Congestion du parenchyme avec léger degré d'œdème à droite.

En arrière des piliers du diaphragme, plaqué contre la colonne vertébrale, on trouve un abcès du volume d'un œuf de poule, rempli d'un pus bien lié. Après incision de cette poche, on tombe sur la dixième vertèbre dorsale, dont le corps, creusé d'une cavité irrégulière, a été absolument scindé en deux parties superposées par le processus infectieux. Il s'agit donc là d'une véritable ostéomyélite du corps vétébral ayant complètement détruit la partie moyenne de la vertèbre, et ouverte en avant par un abcès qui distend l'aponévrose prévertébrale. L'examen du pus montre un coccus en chaînettes de 4 à 6 éléments, qui prend le Gram et présente tous les caractères de streptocoque.

Examen anatomo-pathologique :

Au niveau du foie. — Pas de cirrhose marquée, mais présence d'un état de congestion et d'œdème parenchymateux, qui dissocie les travées lobulaires, les segmente, les tronçonne, isolant de petits îlots de cellules glandulaires. Les cellules hépatiques, normales comme coloration, subissent une surcharge adipeuse légère, mais par places, une surcharge pigmentaire intense, constituée par de petits amas jaune vert, intracellulaires, véritables calculs biliaires microscopiques; en certains endroits, les canalicules biliaires intercellulaires sont dessinés par des amas biliaires arborescents. Les cellules parenchymateuses, isolées ou groupées en amas minuscules, baignent dans des espaces libres d'œdème, ou sont séparées par des vaisseaux dilatés.

A ce niveau, les hématies sont abondantes, soit extravasées, soit intravasculaires. Assez nombreux leucocytes. Pas de réaction séleuse dans les espaces portes, les canalicules biliaires y paraissent normaux et perméables.

Les colorations spéciales ne montrent pas de microbes dans cet organe.

Au niveau du rein. — Congestion énorme, aussi bien au niveau de la corticale que de la médullaire. A noter cependant que les glomérules sont beaucoup moins congestionnés que le parenchyme environnant. Certains présentent dans leur capsule des hématies extravasées, certains autres des amas fibrineux qui les compriment. Tous les vaisseaux, tant dans la corticale que dans la médullaire,

sont bourrés d'hématies; il y a, en outre, extravasation sanguine, avec petits foyers d'hémorragies interstitielles et surtout envahissement des tubes sécréteurs et excréteurs par des hématies libres ou des cylindres fibrino-hématiques.

On note également des lésions de néphrite parenchymateuse, avec dégénérescence trouble ou granuleuse des cellules des tubes rénaux. Pas d'infiltration interstitielle notable. Pas d'abcès microscopiques. Pas de microbes sur colorations spéciales.

Au niveau de la rate. — Congestion intense. La pulpe blanche est développée et normale. La pulpe rouge est gorgée d'hématies avec nombreux leucocytes et réaction macrophagique. Pas de fibrose; pas de réaction myéloïde appréciable.

Au niveau des surrénales. — Pas de lésions autres qu'une congestion très marquée de la médullaire et de la réticulée.

Au niveau du pancréas. — Aspect à peu près normal, pas de congestion notable. Très léger degré de sclérose périvasculaire et péricanaliculaire.

Au niveau du thymus. — Les corpuscules de Hassal sont nombreux et volumineux. Cet organe est congestionné et en involution légère.

CONCLUSIONS

Les ictères toxi-infectieux non syphilitiques du premier âge, qui survenaient au siècle dernier sous forme épidémique, sont exceptionnels de nos jours, et l'on ne voit de loin en loin que quelques cas isolés.

Les germes infectieux en cause sont multiples, mais le streptocoque, seul ou associé à d'autres microbes, joue un rôle prépondérant, comme dans la plupart des infections du premier âge.

La porte d'entrée de l'infection est encore très discutée; si l'on doit réserver la première place à l'ombilic, il semble cependant que l'on peut aussi incriminer le rhino-pharynx et les téguments.

La production de l'ictère paraît relever le plus souvent d'un processus septicémique, mais, dans certains cas, elle paraît due à l'action des toxines sécrétées à distance par les germes infectieux.

L'examen anatomo-pathologique montre constamment des lésions d'hépatonéphrite d'intensité variable.

On peut distinguer au point de vue clinique :

1° Une forme bénigne, qui paraît rare, encore imparfaitement étudiée, et dont la nature infectieuse n'est pas absolument prouvée;

2° Une forme grave, qui réalise presque toujours le syndrome ictéro-hémorragique de l'ictère grave, avec insuffisance hépato-rénale; le pronostic en est très-sombre, le diagnostic difficile dans certains cas, avec l'ictère dû à la syphilis héréditaire précoce, avec l'ictère grave familial et l'ictère nucléaire.

Les lois de l'asepsie strictement appliquées, les progrès de l'hygiène générale, constituent la prophylaxie de l'affection et semblent devoir faire disparaître définitivement les ictères toxi-infectieux non syphilitiques du premier âge.

§ En présence des rares cas actuels, on est malheureusement désarmé, car leur gravité constante n'a pas permis d'éprouver les bienfaits d'un traitement curatif.

VU, BON À IMPRIMER :

Vu : *Le Doyen,*
C. SIGALAS.

Le Président,
DUPÉRIÉ.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Bordeaux, le 30 janvier 1933.

Le Recteur de l'Académie,
A. TERRACHER.

BIBLIOGRAPHIE

- ABRAMI. — Les ictères infectieux d'origine septicémique et l'infection descendante des voies biliaires. Thèse Paris, 1910.
- ABRAMI, RICHET fils et MONOD. — Ictères consécutifs aux streptococcies. *Bull. Soc. méd. des hôp. de Paris*, 4 mars 1910.
- AUCHÉ. — Ictère infectieux streptococcique des nouveau-nés. *La Province médicale*, 27 juin 1907.
- AUDION. — Contribution à l'étude de l'ombilic et des infections ombilicales chez le nouveau-né. Thèse Paris, 1900.
- BAR. — Notes d'obstétrique. Paris, 1889, p. 99.
- BAR et GRAND'HOMME. — Maladie bronzée hématurique des nouveau-nés. Société de médecine pratique, 31 janvier 1889.
- BAR et RÉNON. — Ictère grave chez un nouveau-né atteint de syphilis hépatique paraissant dû au *protéus vulgaris*. *Soc. de biologie*, 18 mai 1895, p. 379.
- BARON. — Infections gastro-intestinales chez le fœtus. Thèse Paris, 1899.
- BASSER ISOOFF. — Malformations congénitales des voies biliaires. Thèse Bordeaux, 1928.
- BAUMEL. — L'ictère du nouveau-né. *Montpellier médical*, 1892, p. 305.
- BAUMÈS. — Traité de l'ictère ou jaunisse des enfans de naissance. (ouvrage couronné par la Faculté de Paris, en 1775), 2^e édition, 1806.
- BENEKE. — Ueber den Kerniterus der Neugeborenen. *Münch. Med. Wochensch.*, 1907, p. 2023.
- BIGELOV. — *Boston méd. Journ.*, 1875, n° 10.

- BILLARD. — Traité des maladies des enfants nouveau-nés et à la mamelle, 3^e édition. Paris, 1837, chap. XV, p. 126.
- BLECHMANN. — Les ictères syphilitiques de la première enfance. *Le Nourisson*, 1920, p. 145.
- *Journal médical français*, février 1920.
- BOISSERIE-LACROIX et PÉRY. — Ictère du nouveau-né et intolérance d'emblée au lait de vache. *La Gaz. médic. du Sud-Ouest*, 1^{er} avril 1931, p. 140.
- BOUCHUT. — Traité pratique des maladies des nouveau-nés, des enfants à la mamelle et de la seconde enfance. Paris, 8^e édition, 1885, p. 53.
- BRINDEAU. — Les infections ombilicales du nouveau-né. *Rev. gén. de clin. et de thérapeutique*, Paris, 1911, p. 677.
- BRULÉ. — Recherches récentes sur les ictères. *Gaz. des hôp.*, février et mars 1914.
- BUÉ. — Les ictères du nouveau-né. *Nord médical*, 1908, p. 238.
- BUÉ et VORON. — Les ictères du nouveau-né. Soc. obst. de France, octobre 1908.
- BUHL et HECKER. — Klinik der Geburtskunde 1861. t. I, p. 296.
- CASTAIGNE et SIMON. — Traité : La pratique des maladies des enfants. Baillière, éditeur, Paris, 1912. Tome III : Article *Ictères*, p. 94.
- CHARRIN. — Maladie bronzée hématurique des enfants nouveau-nés. Thèse Paris, 1873.
- CIAGGO GARZON. — Ictère toxi-infectieux aigu chez un nourrisson de cinq mois. Sociedad de pediatria de Montevideo, avril 1928, p. 35.
- COUVELAIRE, LEREBoullet et LACOMME. — Les causes de la mortalité dans les dix premiers jours de la vie. *Paris médical*, 7 novembre 1931, n° 45.
- DAVID. — L'ictère infectieux d'origine ombilicale chez le nouveau-né. *La Clinique*, Paris, 5 juin 1908, p. 353.
- DELESTRE. — L'infection sanguine chez les prématurés. *Ann. de gynéc. et d'obst.*, janvier 1901.
- Communication à la Soc. d'obst., de gynéc. et de pédiatrie, 6 juillet 1900,

- DELUCA. — Ictères symptomatiques du nouveau-né. *Münch. Med. Wochensch.*, 1922, p. 1234.
- DEPAUL. — *Dictionnaire encyclopédique des sciences médicales de Dechambre*. Article Nouveau-né. Tome XIII, 2^e partie, p. 639.
- DUGÈS. — Maladies les plus importantes et les moins connues des nouveau-nés. Thèse Paris, 1821.
- DUPÉRIÉ. — Septicémie à streptocoques chez un nourrisson hérédosyphilitique. *Gaz. heb. des sc. méd. de Bordeaux*, février 1913, p. 87.
- Pneumococcie associée à l'hérédosyphilis précoce du nourrisson. *Gaz. heb. des sc. méd. de Bordeaux*, 27 avril 1913.
- Ictère chronique par malformation congénitale des voies biliaires chez un nourrisson de 7 mois (observation clinique et anatomie pathologique). Soc. anatomo-clinique de Bordeaux, 24 novembre 1930.
- DUPÉRIÉ et MAUPETIT. — Ictère mortel par hépato-néphrite chez un nourrisson porteur d'une ostéomyélite vertébrale streptococcique. Soc. anatomo-clinique de Bordeaux, séance du 30 mai 1932. Résumé dans le *Journ. de méd. de Bordeaux*, 10 novembre 1932. p. 820.
- DUPLAY. — *Journal L'Expérience*, 1838, p. 49.
- DURANTE et BURNIER. — Infection ombilicale latente avec localisations septiques secondaires multiples. Soc. obst. de Paris, 19 décembre 1907.
- ESCH. — Ueber den Kernicterus der Neugeborenen. *Zentral. für gynec.*, Leipzig, 1908, p. 969.
- ESPINE (D') et PICOT. — Manuel pratique des maladies de l'enfance, 4^e édition. Paris, 1889. p. 882.
- FAIRISE et BONNET. — Ictère grave d'origine ombilicale chez un nouveau-né. *La Province médicale*, 5 avril 1913, p. 145.
- FERRARI. — Quelques considérations sur l'ictère grave du nouveau-né. *Journ. de méd. de Paris*, 16 août 1928, p. 637.
- FLAMINI. — Un cas de Septicémie des nouveau-nés avec ictère. Clinique pédiatrique de Rome. Observation dans les *Arch. de méd. des enfants*, 1906, p. 738.

- FRERICHS. — Traité pratique des maladies du foie. Traduction française, 3^e édition, 1887, p. 171.
- GOISLARD. — Contribution à l'étude des ictères d'origine infectieux chez le nouveau-né. Thèse Paris, 1900.
- HART. — Ueber den Kernicterus der Neugeborenen. *Berlin. Klin. Wochensch.*, 1917, p. 71.
- HERZ. — Zur Kasuistik der acuten Fettenarlung bei Neugeborenen. *Revue des sciences médicales*, 1879, p. 213.
- HERZFELD. — Das Neugeborene Kind und seine Eigentümlichkeiten. *Jahrb. für Kinderh.*, 1922, p. 75.
- HUTINEL. — Les Maladies des enfants. Paris, 1909, t. III, p. 37
- LABBÉ (M.). — Erysipèle du nouveau-né; infection ombilicale; ictère; streptococcie généralisée; mort; Communication à la Soc. anat. de Paris, 19 mars 1897.
- LABBÉ (R.). — Les ictères du nouveau-né. *Rev. mensuelle de gyn., d'obst. et de pédiatrie*, 1909, p. 69.
- LAROYENNE. — Congrès pour l'avancement des sciences, 2^e session. Lyon, 1873, p. 877.
- LEQUEUX. — Etiologie et pathogénie des hémorragies graves du nouveau-né. Thèse Paris, 1906.
- LESAGE. — Traité des maladies des nourrissons, 1911.
- LESAGE et DEMELIN. — De l'ictère du nouveau-né et principalement de l'ictère infectieux. *Revue de médecine*, janvier 1898.
- LEURET. — Etude de quelques cas d'ictère chez le nouveau-né. Thèse Bordeaux, 1905.
- LEVRET. — L'art des accouchements, 1776.
- LIOUVILLE. — Société de biologie, 26 février 1874.
- LORAIN. — De la fièvre puerpérale chez la femme, le fœtus et le nouveau-né. Thèse Paris, 1855.
- MAC MAHON et MALLORY. — Streptococcus hepatitis. *American Journal of path.*, mai 1931, t. VII, p. 299.
- MARFAN. — Les ictères pathologiques du nouveau-né. *Le Monde médical*, 1925, p. 613.
- Clinique des maladies de la première enfance. Masson, éditeur, Paris, 1926. Article : *Ictère*, p. 206.
- MEYNET. — Epidémies d'erysipèle et d'ulcérations de l'ombilic à la Maternité de Lyon. Thèse Paris, 1857.

MILON. — L'ictère chez les nouveau-nés syphilitiques. Thèse Paris, 1897.

MORGAGNI. — Recherches sur le siège et les causes des maladies. Nouvelle édition, Paris, 1855, t. I, lettre 48.

MORIZE. — Les ictères du nouveau-né. Thèse Paris, 1911.

MOUSSOUS. — De la pathogénie de l'ictère idiopathique du nouveau-né. Erythrodermie ictérogène. *La Province médicale*, 1908, p. 227.

MUELLER. — Ueber Buhlsche und Winkelsche Krankheit. *Deutsch. Zeitschr. f. d. Ges. Gerichtl. Med.*, Berlin, 1925, p. 139.

NATHAN. — Les ictères des nouveau-nés. *Gazette des hôpitaux*, 1904, p. 873.

NOBÉCOURT. — Précis de médecine des enfants. Masson, éditeur, Paris, 1926.

NOBÉCOURT et MERKLEN. — Recherches pathogéniques à propos d'un cas de maladie bronzée hématurique. *Arch. de méd. des enfants*, novembre 1900.

NICOLAJEFF. — Pathogénie et histogénèse des infections aiguës du nourrisson. *Gyn. et obst.*, Paris, 1926, p. 409.

OBERLING et KALLO. — Troubles circulatoires du foie consécutifs à des lésions expérimentales des noyaux gris centraux. Soc. de biologie, séance du 14 décembre 1929.

PARROT. — Archives de physiologie normale et pathologique 1873, p. 512.

PFANNENSTIEL. — Ueber den habituellen Icterus gravis der Neugeborenen. *Munch. Med. Wochens.*, 1908, p. 2169.

POLLAK. — Sur l'hémorragie rénale des nourrissons consécutive au catarrhe intestinal. *Wiener Med. Presse*, 1871, n° 18.

PORAK et DURANTE. — Des infections ombilicales. *Arch. de méd. des enfants*, 1901, p. 321.

— Fonctionnement et statistiques du service des débiles à la Maternité de 1898 à 1902. *Arch. de méd. des enfants*, 1902, p. 105.

— Infection ombilicale du nouveau-né. *Arch. de méd. des enfants*, 1905, p. 445.

PORAK et DURANTE. — Infection ombilicale et lésions hépatiques chez le nouveau-né. *Arch. de méd. des enfants*, 1908, p. 341.

PULVERTAFT. — Etude des effets pathologiques de la toxine streptococcique. *The Lancet*, 19 août 1929.

QUINQUAUD. — Essai sur le puerpérisme infectieux chez la femme et le nouveau-né. Thèse Paris, 1872.

RÉNON. — Article *Ictère* dans le *Traité des maladies de l'enfance*, de Grandchér et Comby, t. II, p. 571.

RIBADEAU-DUMAS. — L'infection chez le nourrisson. *Strasbourg médical*, 20 août 1926.

RIBADEAU-DUMAS, CHABRUN et ROQUES. — Cas mortel d'ictère syphilitique. *Bull. de la Soc. de pédiatrie de Paris*, décembre 1928, p. 504.

ROCAZ. — Les ictères du nouveau-né. Rapport présenté au Congrès des pédiatres de langue française, 30 septembre 1929.

RUDAUX. — Des infections obstétricales du nouveau-né. *La Clinique*, Paris, 1911, p. 350.

SABRAZÈS et DUPÉRIÉ. — Nouvelles contributions à l'étude anatomo-pathologique et microbiologique de l'hérédosyphilis du nourrisson. *Gaz. hebd. des sc. méd. de Bordeaux*, mai-juin 1913.

SACQUÉPÉE. — Ictère grave streptococcique. *Soc. méd. des hôp. de Paris*, 1909, p. 164.

SAINT-PIERRE. — Hémorragies du tube digestif chez le nouveau-né. Thèse Paris, 1925.

SCHMORL. — *Deutsch. Pathol. Gessel.*, 1903, p. 109.

SERGENT. — *Traité de médecine*, t. XII, p. 74.

TARNIER. — Recherches sur l'état puerpéral et sur les maladies des femmes en couches. Thèse Paris, 1857.

TROUSSEAU. — De l'ictère grave. *Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu*, 3^e édition, 1868, t. III, p. 287.

— Erysipèle des enfants nouveau-nés. *Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu*, 4^e édition, 1873, t. I, p. 244.

TURQUETY. — Etude des septicémies et de la bacillémie tuberculeuse dans le premier âge. Thèse Paris, 1921.

UNDERWOOD. — *Traité des maladies des enfants*, 1823.

VAUCHER et WORINGER. — *Septicémies, septicopyohémies, bactériémies*. Doin, éditeur, Paris, 1924, p. 34 et 478.

WEBER. — *Beitrage zur. path. anat. der Neugeborenen*, 3^e édition, 1851, p. 47.

WIELAND. — *Med. Gesellsch. Basel Sitzung*, 7 mai 1925.

WINCKEL. — *Deutsch. Med. Wochenschr.*, 1879, p. 29 et 34.

WOLCZYWSKI. — *Ueber zwei Endemien von icterus neonatorum cum hoemoglobinuria genannt die Winkelsche Krankheit. Internat. Klinik. Rundschau. Wien*, 1893, p. 969, et *Deutsch. Med. Zeit.*, 1894, n^o 23.

